Aus dem Kgl. Hygienischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer.)

Ueber den

Durchtritt von Tuberkelbacillen durch die unverletzte Haut.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Königl. Universität zu Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Harry Koenigsfeld,
Medizinalpraktikant.

Jena,
Gustav Fischer
1911.

Aus dem Kgl. Hygienischen Institut der Universität Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer.)

Ueber den

Durchtritt von Tuberkelbacillen durch die unverletzte Haut.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Königl. Universität zu Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Harry Koenigsfeld,
Medizinalpraktikant.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Jena,
Gustav Fischer
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. R. Pfeiffer.

Sonderabdruck aus dem
Centralblatt f. Bakt. etc. Abt. I. Originale. Bd. 60. Heft 1/2.

Preisschrift der Medizinischen Fakultät Breslau.

Manche Erfahrungen sprechen dafür, daß Mikroorganismen durch die unverletzte Schleimhaut in den menschlichen Organismus eindringen können, und groß ist die Reihe der experimentellen Untersuchungen, die dieses Verhalten für die verschiedensten Bakterienformen zu beweisen suchten.

Darauf, daß auch die äußere Haut in unverletztem Zustande keine absolut sicher schützende Decke gegen die Invasion gewisser Krankheitserreger abgibt, wurde zuerst 1863 von Babes (6) hingewiesen, der es durch seine histologischen Untersuchungen von lepröser Haut wahrscheinlich machte, daß der Leprabacillus, entgegen der damals herrschenden Anschauung, durch die Haarfollikel die unverletzte Haut passieren kann; er fand frei in der Wurzelscheide der Haarpapillen und in dieser selbst die Bacillen, und die ersten kleinsten Lepraknötchen in der Umgebung der Haarpapille und mit ihr kommunizierend.

Doch wurde die allgemeine Aufmerksamkeit erst durch Garrès klassische Versuche mit Staphylokokken (46) auf diese interessanten und praktisch so wichtigen Fragen hingelenkt.

Schon 1873 hatte Kochmann (54) für den sogenannten Zellgewebsfurunkel angenommen, daß die Eiterung des Unterhautzellgewebes von einer durch organisierte Krankheitserreger hervorgerufenen Entzündung der Schweiß- oder Knäueldrüsen ihren Ausgang nehme.

Nachdem sich später noch manche Autoren für den kausalen Zusammenhang der Kokken mit Furunkeln und das Eindringen derselben durch Ritzen und Spalten der äußeren Haut [Baginsky (12)] oder in die Ausführungsgänge der Drüsen [Becker, Rosenbach, Passet (21, 90, 91, 80)] ausgesprochen hatten, trat Garrè dieser Frage experimentell näher.

Hauptsächlich um zu zeigen, daß die Erreger der Osteomyelitis nicht spezifisch, sondern identisch mit den Erregern von Furunkeln und Panaritien sind, unternahm er Impfungen an sich selbst mit Kokken, die aus einem osteomyelitischen Herde gezüchtet waren. Beim Einreiben einer solchen Reinkultur in die vollkommen intakte Haut trat schon nach 6 Stunden Brennen, wie nach Berührung mit Nesseln auf. Am nächsten Tage hatten sich an der Impfstelle etwa 20 Pusteln gebildet, aus denen sich innerhalb von 4 Tagen unter Allgemeinerscheinungen (Fieber, Schmerzen, Schlaflosigkeit) ein typischer Karbunkel mit Schwellung der regionären Achseldrüsen bildete. Garrè ist der Meinung, daß die Organismen bei intakter Haut durch die Ausführungsgänge der

Drüsen hindurch in die Lymphbahnen (Schwellung der Lymphdrüsen!) drangen, da „wir keinen Grund haben, anzunehmen, daß sich in bezug auf Infektionskeime die sekretorischen Organe der Haut anders verhalten sollten, als die der Schleimhäute". Garrè erinnert zum Vergleich an die kurz vorher veröffentlichten experimentellen Studien von Koch, Gaffky und Löffler (52) über den Infektionsmodus des Milzbrandes durch Sporenfütterung und an die Infektionen mit Cholera- oder Typhusbacillen, wo man auch kaum einen Epitheldefekt im Darm als conditio sine qua non aufstellen dürfe.

Manche klinische Erfahrungen sprechen für die Richtigkeit dieser Ansicht. So fand Escherich (40) bei allen von ihm untersuchten Fällen von multiplen Abscessen der Haut, wie sie im frühen Kindesalter so häufig sind, Staphylococcus pyogenes aureus und albus. Da Wunden oder Abschürfungen fehlten, sieht er die Drüsen als die präformierten Eingangspforten der Mikroorganismen an, zumal da im Beginn der Erscheinungen stets eine Folliculitis, eine Entzündung der Drüsen, festzustellen war.

Zu derselben Ansicht kam Bockhart (24): durch Bewegungen des Körpers, Reibungen der Kleidungsstücke, Kratzen mit den Nägeln werden die weitverbreiteten und fast überall vorhandenen Staphylokokken [vgl. Ullmann (105), Lübbert (67)] bei unverletzter Haut in die Ausführungsgänge der Knäueldrüsen oder Talgdrüsen oder in die Mündungen der Haarbälge eingeimpft.

Auch die Befunde von Longart (66) sprechen dafür. Er konnte bei seinen Untersuchungen über die Folliculitis der Kinder Staphylokokken in reichlicher Menge an der Innenwand der die Schweißdrüse umgebenden bindegewebigen Membran nachweisen und nimmt an, daß sie bei unverletzter Haut von außen in die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen gelangen, da er sie immer in den Windeln an Folliculitis erkrankter, sowie in denen gesunder, aber unreinlich gehaltener Kinder fand.

Auch Unna (106) spricht sich später noch für die Einwanderung der Staphylokokken durch die unverletzte Haut in die Haarspalte zwischen Haar und Stachelschicht des Haarbalges aus.

Die experimentellen Untersuchungen von Garrè nahm zuerst wieder Schimmelbusch (94) auf. Er rieb zwei an Pyämie erkrankten jungen Leuten in die Haut des Oberschenkels eine Reinkultur von Staphylococcus aureus ein, die er aus dem Eiter eines Ohrfurunkels gewonnen hatte. Bei beiden Patienten entstanden auf der geröteten Haut Impetigopusteln, in deren Inhalt Reinkultur von Staphylococcus aureus nachzuweisen war. Bei dem einen Patienten bildete sich noch in den nächsten Tagen ein typischer Furunkel, der andere erlag vorher der Pyämie. Bei dem letzteren wurde 2 Stunden post mortem das infizierte Hautstückchen exzidiert und Serienschnitte davon angefertigt. Die mikroskopische Untersuchung ergab keinerlei Hautverletzungen, die Kokken waren dem Haarschafte entlang in die Haarbälge eingedrungen, die Talgdrüsen waren meist unberührt. Dasselbe fand Schimmelbusch bei der mikroskopischen Untersuchung von spontan entstandenen, vom Lebenden exzidierten Furunkeln.

Den gleichen Befund, eine Einwanderung der Kokken bei unverletzter Haut in dem Raum zwischen Haarschaft und Haarscheide, während die Haarbalgdrüsen und die Schweißdrüsen unberührt waren, hatte Wasmuth (111). Er rieb sich selbst Reinkulturen von Staphylo-

coccus aureus und albus ein und erhielt stets ein positives Ergebnis. Ebenso kam es zur Infektion, wenn er Staphylococcus pyogenes albus in das Ohr von Kaninchen einrieb. Keine Resultate erzielte er dagegen bei Einreibung in die Haut von Meerschweinchen, die vorher, um beim Entfernen der Haare jede Verletzung zu vermeiden, mit einer flachen Schere geschoren waren.

Positive Resultate bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Ochsen nach Einreibung von Staphylokokkenreinkulturen erzielten Perez (82) und Simoncini (99). Sie konnten bei unverletzter Haut schon nach 12 Stunden die eingeriebenen Keime in den regionären Lymphdrüsen nachweisen.

Als nicht ganz einwandsfrei möchte ich die Versuche von Fritsche (45) ansehen, der in die frisch rasierte Bauchhaut eines Kaninchens — also ohne Rücksicht auf eventuell beim Rasieren gesetzte kleine Epithelverletzungen! — mit einem sterilen Glasstab eine Reinkultur von Staphylococcus pyogenes aureus einrieb. Am 6. Tage war das Tier tot. Ausstriche der Impfstelle ergaben reichlich Staphylokokken, während diese im Blut und in den inneren Organen nicht nachgewiesen werden konnten. Bei der mikroskopischen Untersuchung der infizierten Hautstelle zeigten sich die Bakterien fast nur in den Haarbälgen, seltener in den Lymphspalten.

Daß eine Infektion durch die unverletzte Haut, wie sie von Garrè zuerst für Staphylokokken nachgewiesen wurde, auch bei anderen Bakterienarten vorkommt, wurde wenige Jahre nach den Garrèschen Versuchen gezeigt. Und zwar war es Roth (92), der dementsprechende Untersuchungen mit Milzbrandbacillen anstellte, bei denen ja die Infektion durch die Haut von größter praktischer Bedeutung ist. Er rieb virulente Kulturen, entweder für sich allein oder nach vorheriger Vermischung mit Lanolin, Fett oder Olivenöl fest auf das vorher geschorene Ohr von Meerschweinchen ein. Von 10 Tieren starben 8 nach 3, 4 und 7 Tagen. In den inneren Organen konnten reichlich Milzbrandbacillen nachgewiesen werden, desgleichen an der Einreibungsstelle im Rete Malpighi und seinen Kapillaren und in den Haarscheiden, niemals dagegen in den Talgdrüsen. Die Epidermis erwies sich auf mikroskopischen Schnitten stets als intakt.

Aehnliche Resultate erzielte Machnoff (70) bei 7 Meerschweinchen, denen auf die vorher kurz geschorene Rückenhaut virulente Milzbrandagarkulturen (mit oder ohne Lanolin) fest eingerieben wurden. Die Tiere gingen sämtlich nach ca. 3 Tagen an allgemeinem Milzbrand zugrunde. Die Haut bot makroskopisch keinerlei sichtbare Veränderungen. Die mikroskopische Untersuchung der Infektionsstelle ergab, daß die Stäbchen längs den Haarbälgen eingedrungen waren und durch die Hautkapillaren weiter verbreitet wurden. Die Haut wies auch mikroskopisch nirgends Verletzungen oder Defekte auf. Doch hatte, was auch schon Roth hervorhebt, nur wirkliches Einreiben unter Druck eine Infektion zur Folge. Gegen einfache Berührungen und Bestreichungen bot die Haut einen sicheren Schutz.

Genau denselben mikroskopischen Befund — Eindringen der Bacillen in die Haarschäfte und Weiterverbreitung durch die Kapillaren — hatte Wasmuth (111), der ebenfalls Meerschweinchen, deren Haut vorher vorsichtig mit flacher Schere geschoren wurde, virulente Milzbrandkulturen einrieb. Die Tiere gingen nach wenigen Tagen an allgemeinem Milzbrand zugrunde. In einem Fall konnten die Bacillen auch im Milz- und Leberblute nachgewiesen werden.

Perez (82) und Simoncini (99) trafen 2—4 Tage nach der Einreibung die Milzbrandbacillen in den unter der Infektionsstelle befindlichen Lymphdrüsen an. Zu einer tödlichen Infektion kam es nicht.

Ein Befallensein der regionären Lymphdrüsen konnte Fritsche (45) bei seinen Untersuchungen nicht bestätigen. Wohl aber fand er lokale Veränderungen: Infiltrationen und Hämorrhagien der Einreibungsstelle. In Blut, Milz und Leber der geimpften Meerschweinchen, die sämtlich starben, konnten reichlich Bacillen nachgewiesen werden. Im übrigen ergab die mikroskopische Untersuchung der Impfstelle den gleichen Befund wie bei Roth und Wasmuth.

Ganz interessant ist eine hierher gehörige klinische Beobachtung, die Kondorski (56) mitteilt. Es handelt sich um einen jungen Hirten, bei dem 3 Tage nach dem Abhäuten einiger an Milzbrand gefallener Schafe eine enorme Schwellung des rechten Arms, der rechten Brust- und Halshälfte und der Cubital- und Axillardrüsen auftrat. Nirgends auf der ganzen Haut war das geringste Zeichen einer Abschürfung, eines Kratzeffektes oder einer sonstigen kleinen Verwundung zu finden. Da das Abhäuten in der Weise geschieht, daß nach einem Medianschnitt auf dem Bauche die linke Hand das Fell abzieht und die rechte geballte Faust mit Gewalt sich zwischen Haut und Fleisch einwühlt, so können nach Kondorskis Meinung dabei leicht Gewebsflüssigkeiten und mit ihnen Bacillen in die selbst unverletzte Haut eingerieben werden und so eine Infektion hervorrufen. So interessant und eigenartig auch hier der Infektionsmodus war, so kann man meiner Meinung nach doch nicht das Vorhandensein kleinster Epitheldefekte oder sonstiger kleinster Verletzungen, Rhagaden etc., an den Händen des doch wahrscheinlich meist mit grober Handarbeit beschäftigten Patienten ausschließen, kleinste Verletzungen, die auch schon abgeheilt sein können in den 3 Tagen, die zwischen der Infektion und dem Ausbruch der Krankheit, resp. der ärztlichen Untersuchung vergingen.

Außer für den Milzbrandbacillus wies der oben erwähnte Roth (92) auch für den Erreger der Mäuseseptikämie die Möglichkeit einer Infektion durch die intakte Haut hindurch nach. Er rieb mit den Bacillenkulturen 2 weiße Mäuse ein, von denen die eine am 4. Tag starb. Die Sektion ergab: Milz dunkelrot, geschwollen, in den inneren Organen, besonders in der Milz, eine große Anzahl der Bacillen.

Weniger allgemeines Interesse haben Roths Untersuchungen derselben Art an 6 Meerschweinchen mit einem von Ribbert (89) bei einer seltenen epidemischen Kaninchenkrankheit gefundenen Bacillus („Bacillus der Kaninchendarmdiphtherie"). Es ist das ein bei anderen Erkrankungen bisher nicht gefundener, für den Menschen wahrscheinlich nicht pathogener Spaltpilz. 4 der eingeriebenen Tiere erkrankten unter den gleichen Erscheinungen, wie spontan an dieser Infektion erkrankte Kaninchen, eines davon starb am 23. Tage, 2 wurden am 32., das letzte am 41. Tage getötet. Bei der Sektion fanden sich die von Ribbert für diese Erkrankung als charakteristisch angegebenen Veränderungen: weißliche Knötchen in Leber, Milz, Lunge, geschwollene Lymph- und Mesenterialdrüsen. In den befallenen Organen konnten Bacillen teils durch Deckglaspräparate, teils in Schnitten nachgewiesen werden.

Wichtiger sind die von Babes (7) angestellten Versuche über Einreibungen von Rotzkulturen in die intakte Haut von Meerschweinchen. An der Impfstelle bildeten sich Rotzgeschwüre, gefolgt von allgemeiner Erkrankung.

Diese der Pariser Akademie von Babes demonstrierten Versuche wurden durch eine von der Akademie eingesetzte Kommission, bestehend aus Cornil und Nocard, nachgeprüft und bestätigt (31). Allerdings betont Nocard später, daß diese Infektionsart oft mißlingt.

Auch die im nächsten Jahre von Cornil (30) allein vorgenommenen derartigen Versuche ergaben ein positives Resultat: Von 15 geimpften Meerschweinchen wurden 2 rotzkrank. An der Einreibungsstelle bildeten sich typische Rotzpapeln und Rotzgeschwüre. Die histologische Untersuchung ergab: Vergrößerung mancher Haarfollikel, die Epithellagen der Follikel verdickt und von Leukocyten und Rotzbacillen durchsetzt. Auch in den Lymphspalten und Kapillaren waren zahlreiche Bacillen zu finden. Cornil nimmt an, daß die Bacillen durch die Haarfollikel in die Lymphräume der Haut gelangen.

Babes (8) wiederholte später seine Versuche mit demselben Ergebnis.

Auch Perez (82) und Simoncini (99) erhielten positive Resultate.

Fritsche (45) rieb einem Meerschweinchen eine virulente Rotzkultur in die rasierte Bauchhaut. Das Tier starb am 16. Tage, und wies an allen Beingelenken Rotzknoten auf. Ausstriche von Impfstellen, Herzblut, Milz, Leber, Nieren, Lungen und Gelenkknoten der Beine ergaben reichlich Bacillen. An der Einreibungsstelle waren die Bacillen in größeren und kleineren Haufen in den Lymphspalten der tieferen Lagen des Corium und der Subcutis zu finden, bisweilen auch in den Haarbälgen.

Ueber Einreibungsversuche mit Streptokokken fand ich nur zwei Veröffentlichungen.

Wasmuth (111) rieb mit positivem Erfolge Erysipelkokken Kaninchen, Meerschweinchen und einer weißen Maus ein.

Fritsche (45) rieb 2 Mäusen auf die rasierte Bauchhaut Kulturen von Streptococcus pyogenes. Die Tiere starben nach 4 Tagen an allgemeiner Streptokokkensepsis. Die Erreger waren im Ausstrich von Impfstelle, Milz, Niere, Leber und Blut reichlich nachzuweisen. Lokal hatte sich ein rotbrauner Schorf gebildet. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß sich die Kokken in den Lymphräumen der Cutis und Subcutis und angrenzenden Muskelschicht, bisweilen in den Kapillaren, nie dagegen in den Haarbälgen fanden.

Hierher gehört auch der schon 1883 von Babes und Cornil erhobene Befund von zahlreichen Streptokokken in den Haarfollikeln unverletzter Haut bei Erysipel; ebenso die bekannte Tatsache, daß bei Anatomen nach Sektionen von an Staphylokokken- oder Streptokokkensepsis gestorbenen Personen ohne Verletzung der Haut in der Umgebung der Haarfollikel pustulöse Eruptionen auftreten können, in denen die betreffenden Bakterien zu finden sind.

Von praktisch sehr großer Bedeutung und von Wichtigkeit für die Diagnose der Pest wurden die Versuche der österreichischen Pestkommission (112, 1 und 2) über die Infektionsmöglichkeit der Pest durch die intakte Haut hindurch, nachdem bis dahin die Anschauung geherrscht hatte, daß die Pestbacillen hauptsächlich von Wunden der Haut aus oder durch die Lungen [deutsche Pestkommission (37, 38), Wyssokowitz und Zabolotny (117)] oder wie andere [Wilm (114—116), Yersin (118), Lustig und Galeotti (68, 69), Bandi und Stagnitta-Balistreri (13), Sata (93)] meinten, vom Verdauungstraktus aus, ihren Eingang in den Körper fänden.

Weichselbaum, Albrecht und Ghon, die Leiter der österreichischen Pestkommission, führten zunächst die Einreibungen in die frisch rasierte Haut aus, gleichgültig, ob die betreffende Körperstelle stärker oder leichter rasiert war, blutete oder nicht blutete. Die Infektion auf diese Art und Weise gelang stets, am besten beim Meerschweinchen, doch auch bei anderen empfänglichen Tierarten, wie Ratten, Kaninchen etc. Ja, durch diese Art der Infektion konnte der Pestbacillus auch aus Gemischen mit anderen Bakterien, wenn die Kultur versagte, noch nachgewiesen werden. Doch konnten diese Autoren auch durch leichtes Einreiben, ja auch durch einfaches, nur intensiveres Bestreichen einer behaarten, nicht rasierten, intakten Hautstelle mit einer geringen Menge einer Pestkultur bei empfänglichen Tieren (besonders Meerschweinchen) eine tödliche Allgemeininfektion erzeugen. Stets bildete sich in den regionären Lymphdrüsen der Eintrittpforte des Pestvirus ein typischer primärer Bubo. In den an der Infektionsstelle entstehenden Pusteln konnten durch Kultur und Uebertragung auf Tiere die Bacillen nachgewiesen werden.

Diese Einreibungsversuche mit Pestbacillen nahm Kolle (55) wieder auf. Meerschweinchen starben bei Einreibung einer hochvirulenten Kultur in die rasierte Haut meist schon nach 2—3 Tagen. Auch bei Einreibung in die unrasierte Haut fielen diese Versuche positiv aus. Ratten und Mäuse erkrankten bei kutaner Infektion der rasierten Bauchhaut nicht. Dagegen starben von 5 jungen Kaninchen, die im allgemeinen sonst der Pestinfektion, der subkutanen, wie der Infektion von der Schleimhaut aus nicht so zugänglich sind, 3 bei kutaner Infektion. Ausgewachsene Kaninchen widerstanden dieser Infektionsweise. Auch bei Vögeln fielen diese Versuche negativ aus.

Kolle konnte auch die Angabe von Albrecht und Ghon bestätigten, daß es gelingt, durch kutane Infektion vereinzelte Pestbacillen, z. B. aus Faeces, faulenden Flüssigkeiten etc. zu isolieren, wenn eine andere Infektionsweise mit diesem Material, wie intraperitoneale Verimpfung, infolge der Mischinfektion vorzeitig zum Tode der Versuchstiere führt.

Allerdings gibt Kolle zu, daß auch an nicht rasierten Hautstellen bei dem Verreiben kleine Epitheldefekte gesetzt werden können, mit denen man bei rasierten Hautstellen stets zu rechnen habe.

Fritsche (45) stellte bei seinen ebenfalls positiv ausgefallenen Einreibungsversuchen mit Pestbacillen — er impfte 2 Meerschweinchen auf die frisch rasierte Bauchhaut mit einer 48-stündigen Agarkultur resp. mit Milzbrei einer Pestratte — mikroskopische Untersuchungen des an der Impfstelle entstandenen Schorfes an. Zwischen den Epithelzellen, in den Lymphspalten der Cutis, in den Kapillaren und Gefäßen der unter der Haut gelegenen Muskelschichten konnte er Bacillen nachweisen. Die Haarbälge dagegen erwiesen sich als frei von Bacillen.

Babes (9) dagegen konnte sich davon überzeugen, daß bei unverletzter Haut die Pestbacillen auch in die Haarfollikel eindringen können, sich vermehren und von da aus in die Tiefe greifen.

Kossel und Overbeck (57) erhielten bei kutaner Impfung pestinfizierten Materials auf die rasierte Bauchhaut von Meerschweinchen stets positive Ergebnisse: Die Tiere starben nach 3—6 Tagen an einer typischen Pestinfektion. Die Autoren empfehlen diese Art der Impfung als eine für die Diagnose sehr brauchbare Methode.

Selter (98) rieb 3 Hunden Prodigiosuskeime ein und konnte

bei zweien der Tiere in den Unterhautlymphdrüsen die Bacillen nachweisen. Ob die Haut vor der Einreibung auf irgend eine Art enthaart wurde, teilt Selter nicht mit.

Zu denselben Resultaten waren vorher schon Perez (82) und Simoncini (99) gekommen, die Prodigiosus-Kulturen in die rasierte Haut von Meerschweinchen einrieben. Perez fand nach 12 Stunden die Bacillen in den regionären Drüsen.

Keine positiven Erfolge erzielte Kolle (55) mit kutaner Impfung des Bacillus der Hühnercholera, selbst nicht nach Verletzung der rasierten Bauchhaut. Allerdings erstrecken sich seine Versuche teilweise auf ungeeignete, weil wenig empfängliche Tiere, so z. B. Meerschweinchen, die bei subkutaner Impfung gewöhnlich bloß eine lokale Entzündung acquirieren und Ratten, die subkutanen Injektionen überhaupt widerstehen. Freilich ist das Ergebnis auch bei hoch empfänglichen Tieren, wie Kaninchen und Mäusen, negativ.

Im Gegensatz dazu berichtet Fritsche (45), daß es ihm gelang, bei Kaninchen auf diese Art eine tödliche Infektion herbeizuführen. Seine Versuche an Meerschweinchen fielen ebenfalls negativ aus.

Fritsche erstreckte seine Untersuchungen noch auf Diphtheriebacillen (von 5 Meerschweinchen erlagen 3 der Infektion, die anderen beiden zeigten schwere Allgemeinerscheinungen), den Bacillus des Schweinerotlaufs (bei 2 Meerschweinchen und 3 Kaninchen traten lokale Veränderungen auf, 3 Mäuse starben an der Infektion), der Schweineseuche (1 Maus blieb gesund, 3 Meerschweinchen zeigten lokale Rötung, 2 Kaninchen starben) und den Diplococcus lanceolatus Fraenkel (2 Kaninchen starben, 1 Maus blieb gesund).

Was die Infektion mit Tuberkelbacillen von der Haut aus anlangt, so meinte man schon seit der Entdeckung der Uebertragbarkeit menschlicher Tuberkulose auf Tiere durch Villemin (109 und 110) im Jahre 1865, daß neben einer Infektion durch den Respirations- und Verdauungstraktus auch eine solche von der Haut aus stattfinden könne. Doch existierte bis 1883 keine sichere klinische, noch experimentelle Beobachtung einer Uebertragung der Tuberkulose durch die Haut, so daß es zu verstehen ist, wenn Autoren, wie Colin (28) und Bollinger und Schmidt (25) die Möglichkeit der Uebertragung der Tuberkulose, selbst durch einfache Hautwunden, leugnen.

Von den vor Kochs großer Entdeckung naturgemäß unzulänglichen und unsicheren Versuchen, eine Hauttuberkulose experimentell zu erzeugen, möchte ich aber doch wenigstens 2 erwähnen: 1872 impfte Armanni (5) — die ersten Versuche dieser Art — Tiere in die Haut, indem er ihnen mit einer in käsige Substanz eingetauchten Lanzette ganz oberflächliche Skarifikationen beibrachte. Neben Ulzerationen an der Impfstelle ergab die Sektion Zeichen einer Tuberkulose in Milz, Lungen und Leber.

Ein zweiter Versuch ist deshalb besonders erwähnenswert, weil hierbei Impfungen am Menschen stattfanden, wenn auch die Resultate wenig einwandsfrei sind: 1874 brachten drei griechische Aerzte, Demet, Paraskova und Zablonis (zit. nach 96), tuberkulöses Sputum in die Haut des linken Oberschenkels eines 55-jährigen Mannes, der infolge einer Gangrän am linken Fuße sich in einem moribunden Zustand befand. Lokal traten keine Veränderungen auf, bei der Sektion fanden sich aber einige graue Tuberkelknötchen in den Lungenspitzen und zwei auf der

Leberoberfläche. Es ist allerdings kaum anzunehmen, daß diese Veränderungen von der Impfstelle ihren Ausgang genommen haben, da zwischen der Impfung und dem Tode des moribunden Patienten wohl nur kurze Zeit verging.

Wie die Tuberkulosefrage überhaupt mit Kochs Entdeckung des Tuberkelbacillus 1882 plötzlich in ein neues Stadium trat und überall alte Rätsel gelöst und neue Fragen aufgeworfen wurden, so trat man jetzt auch wieder der uns interessierenden Frage, der Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion von der Haut aus näher. Bald tauchten Mitteilungen über klinische Beobachtungen von tuberkulöser Hautinfektion auf, die sich von Jahr zu Jahr mehrten. Bis 1895 ist die einschlägige Literatur sehr sorgfältig von Cozzolino (36) zusammengestellt.

Es dauerte auch nicht lange, so trat man der Frage experimentell näher.

Die erste kurze Mitteilung macht hierüber 1886 gelegentlich in einer Anmerkung Baumgarten (15). Es gelang ihm wiederholt, durch Einreibung von reinkultivierten Tuberkelbacillen in kutane Wunden eine umschriebene Hauttuberkulose zu erzeugen, die tuberkulösen Leichenwarzen glich.

Auch in seinem Lehrbuch der pathologischen Mykologie (16) spricht Baumgarten kurz von solchen Versuchen, die aber nie oder nur ganz ausnahmeweise zu einer tuberkulösen Allgemeininfektion führten.

Wenige Jahre später erhält Robert Koch (53) im Verlaufe seiner Untersuchungen über Immunität bei Tuberkulose ähnliche Resultate: wenn er in skarifizierte Hautstellen von Meerschweinchen Reinkulturen von Tuberkelbacillen brachte, entwickelte sich 10—14 Tage später an der Impfstelle ein hartes Knötchen, welches dann aufbrach und eine ulzerierende Stelle bildete, die bis zum Tode des Tieres bestehen blieb.

Ein großer Teil der später unternommenen Einreibungsversuche mit Tuberkelbacillen ging von dermatologischer Seite aus, meistens in der Absicht, tuberkulöse Hautveränderungen zu erzeugen, um eventuell an diesen Heilungen unter verschiedenen therapeutischen Maßnahmen genauer studieren zu können.

Da diese Untersucher oft die Einreibungen in absichtlich vorher verletzte, z. B. skarifizierte Haut vornahmen — bei intakter konnten die meisten keine lokalen Veränderungen hervorrufen! — sind ihre Ergebnisse von weniger Interesse für die vorliegende Arbeit; doch will ich sie wenigstens kurz erwähnen.

Die Versuche von Koch nahm zuerst wieder L. Straus (100) auf. Doch hatte er bei der gleichen Versuchsanordnung wie Koch hinsichtlich lokaler und allgemeiner Tuberkulose nur negative Resultate.

Ebenfalls zu keinem positiven Ergebnis kam Vidal (108), der lupöses Material von mit Lupus behafteten Personen, diesen selben an anderen Stellen des Körpers einimpfte.

Positiven Erfolg erzielte, unter den gleichen Bedingungen wie Koch, Nagelschmidt (77): 11 Tage nach der Einreibung war die Impfstelle infiltriert, bräunlich-rötlich verfärbt und mit Schuppen und leichten Borken bedeckt. Bacillen waren auf mikroskopischen Schnitten in den verschiedenen Hautschichten ziemlich reichlich, teils einzeln, teils zu kleinen Herden vereint, zu finden.

Nach Einreibung einer sehr virulenten Tuberkelbacillenkultur in die skarifizierte Rückenhaut von Meerschweinchen sahen Klingmüller und Halberstädter (51) torpide Ulzerationen oder mäßig infiltrierte, zum Teil mit Borken bedeckte Herde auftreten.

Kraus und Kren (59) impften 6 Affen, indem sie ihnen mittels Skarifikation in die Haut der Augenbrauen tuberkulöses Material einbrachten, das von einem an Hauttuberkulose erkrankten Affen stammte. Zunächst war die Hautstelle ohne jede Reaktion. Erst nach Verlauf von 15—30 Tagen bildete sich eine lupusähnliche Affektion aus, die vom primären Herde per continuitatem auf die umgebende gesunde Haut weiter wuchs oder sich längs der Lymphgefäße ausbreitete. In letzterem Falle kam es auch zur Schwellung der regionären Lymphdrüsen.

Kraus (58) unternahm dann neue Versuche, indem er bei sonst gleicher Versuchsanordnung Bacillen einrieb, die von einem menschlichen Lupus stammten. Es traten rötliche Knoten, ähnlich dem Scrophuloderma des Menschen, auf. Diese Knoten wurden später bläulich, erweichten und verkleinerten sich. Auch bei Impfungen mit Reinkulturen von Humanus oder Bovinus entwickelte sich nach 8—10 Tagen eine tuberkulöse Affektion an der Einreibungsstelle. Dagegen brauchte bei Benutzung von tuberkulösen Organen die hervorgerufene Affektion mindestens 16 Tage und mehr zur Entwickelung, wofür der Grund wohl in der verschiedenen Menge der einverleibten Tuberkelbacillen zu suchen ist, denn bei Impfung mit einer konzentrierten und einer mit Wasser verdünnten Reinkultur traten bei ersterer die typischen tuberkulösen Knötchen früher auf.

Lewandowsky (64) berichtete auf dem IX. Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft über Versuche, Hauttuberkulose beim Meerschweinchen und Kaninchen durch Einreiben von Reinkulturen in Skarifikationswunden oder in oberflächlich gereizte Haut zu erzeugen. Bei den Kaninchen verheilte die lokale Affektion ohne Allgemeinsymptome, bei Meerschweinchen kam es zu einer langsam fortschreitenden generalisierten Tuberkulose.

Kraus nahm dann in Gemeinschaft mit Gross (60, 61) seine ersten Versuche wieder auf. Die Autoren stellten fest, daß sowohl Bacillen vom Typus humanus als auch vom Typus bovinus tuberkulöse Hautaffektionen bei Affen hervorzurufen imstande sind. Nach Impfung in die skarifizierte Haut kommt es nach 10—14 Tagen zu entzündlichen Veränderungen, die teils zu Zerfall und Geschwürsbildung führen, teils sich zurückbilden. Die von Menschen herrührenden Stämme rufen häufig Affektionen hervor, die im wesentlichen auf die Skarifikationsstellen beschränkt bleiben und nach längerem Bestande abklingen und zu völliger Ausheilung kommen können. Im Gegensatz dazu verlief das Krankheitsbild, das durch Perlsuchtbacillen erzeugt wurde, nicht so gutartig. Es kam zu tuberkulösen Veränderungen der regionären Lymphdrüsen und zu Propagation des Virus in die inneren Organe (Lunge, Milz, Leber), die stets zu einem letalen Ausgang führte.

Als interessant ist noch zu erwähnen, daß in den anatomisch und klinisch progredienten Formen (Perlsucht) an der Impfstelle wenig oder nur ganz vereinzelt Tuberkelbacillen gefunden wurden, während die Affektionen, die sich vollständig zurückbildeten und nicht progredient verliefen, oft ganz enorme Mengen von Bacillen aufwiesen.

Gleichfalls Versuche an Affen unternahmen Baermann und Halberstädter (11), indem sie 54 Tiere kutan in der Weise impften, daß das infektiöse Material auf der rasierten und möglichst oberflächlich skarifizierten Augenbraue etwa 1 Minute lang verrieben wurde. Die ersten Erscheinungen an der Impfstelle traten 3—5 Wochen nach der Impfung auf. Die Affektion breitete sich serpiginös aus und bot schließlich

im allgemeinen das Bild der ulcerösen Hauttuberkulose beim Menschen dar, nur in vereinzelten Fällen wurde eine mehr gutartige, lupusähnliche Form konstatiert. Bei allen Tieren trat im weiteren Verlaufe unter starker Abmagerung der Tod durch allgemeine Tuberkulose, die vornehmlich auf Milz und Leber, weniger auf die Lungen lokalisiert war, ein.

Cornet (29) verreibt bei 18 Meerschweinchen und Kaninchen in die Haut der Wangen, Nase etc. Sputum und anderes tuberkulöses Material. Je nachdem mehr oder minder oberflächliche Verletzungen, z. B. durch Kratzen mit dem Fingernagel, vorausgegangen waren, entstanden an der Impfstelle zum Teil Ulcerationen, zum Teil lupusähnliche Veränderungen, in manchen Fällen nur eine kaum bemerkbare Schuppung. Regelmäßig aber trat zuerst Schwellung und Verkäsung der gleichseitigen, dann der andersseitigen Hals- und Bronchialdrüsen, darauf Knötchenbildung in der Lunge und schließlich auch in Milz und Leber ein. Die kutan geimpften Tiere gingen in der Regel viel später zugrunde als die subkutan geimpften; manche blieben noch 1 Jahr am Leben.

Lewandowsky (65), der ebenfalls Hauttuberkulose erzeugen wollte, gab seine anfängliche Versuchsanordnung, Einreibung in die rasierte, unverletzte oder nur ganz oberflächlich gereizte Haut, bald auf, da diese nicht immer positive Resultate hinsichtlich einer Lokalerkrankung lieferte. Er impfte dann die Tuberkelbacillen in Skarifikationswunden der rasierten Brust- oder Bauchhaut ein.

Kaum hierher gehörend, obwohl von manchen Autoren (wohl in Unkenntnis des Originalartikels?) hierbei zitiert, sind die Versuche von Cozzolino (36), der Kaninchen Reinkulturen von menschlichen Tuberkelbacillen, in einer Bouillonemulsion, mit einer eigens hierzu angefertigten Spritze intrakutan injizierte. Die Impfung ergab stets Lokalreaktion, und bei dem größten Teil der Tiere auch ein Uebergreifen der Erkrankung auf die inneren Organe.

Die ersten, die Einreibungen von Tuberkelbacillen in die intakte Bauchhaut von Meerschweinchen ausführten, sind Perez (82) und Simoncini (99). Sie erzielten positive Resultate hinsichtlich einer allgemeinen Tuberkulose und konnten die Bacillen auch in den regionären Drüsen nachweisen.

Ueber gleiche Ergebnisse bei Einreibung in die intakte Haut berichten Manfredi und Frisco (72—74a). Allerdings rasierten sie vorher die Haut ihrer Tiere, so daß kleinste Verletzungen nicht überall auszuschließen sind. Alle geimpften Meerschweinchen — 60 Stück — starben an generalisierter Tuberkulose, im Durchschnitt nach 5 bis 6 Monaten. Bei 39 Tieren zeigte sich mehr oder minder ausgedehnte Geschwürsbildung an der Einreibungsstelle.

Auf die gleiche Art wurden kutane Impfungen bei Kaninchen vorgenommen, die aber keine deutlichen Resultate, weder Hautveränderungen noch Lymphdrüsenerkrankungen, noch Tuberkulose der inneren Organe ergaben. Wurden aber die Kaninchen 48 Stunden nach der Einreibung getötet und Stückchen der Impfstelle und die regionären Drüsen subkutan auf Meerschweinchen verimpft, so gingen diese sämtlich an allgemeiner Tuberkulose zugrunde, und zwar bei den Hautstückcheninokulationen nach 85—93 Tagen und bei den Lymphdrüsenimpfungen nach 149, 152 und 179 Tagen.

Fritsche (45) rieb 7 Meerschweinchen und 3 Kaninchen auf die rasierte Bauchhaut — auch ohne auf etwaige Verletzungen zu achten —

teils Glyzerinserumkultur, teils tuberkulöse Organstückchen, von menschlicher Tuberkulose stammend, ein. 2 Meerschweinchen blieben gesund, 5 erkrankten an örtlicher und allgemeiner Tuberkulose. Von den Kaninchen ging eins nach 4 Wochen an einer sekundären Infektion zugrunde, das weder an der Impfstelle, noch an den inneren Organen Erscheinungen von Tuberkulose zeigte. Die anderen beiden Tiere wurden nach 6 Monaten getötet: eins hatte vorübergehend kleine Knötchen an der Impfstelle gezeigt, die inneren Organe waren frei. Das andere wies, ohne Veränderungen an der Impfstelle, bohnengroße regionäre Drüsen auf, die teilweise verkäst waren und einzelne Bacillen im Ausstrich enthielten, während die inneren Organe auch hier frei waren.

Bei sonst gleicher Versuchsanordnung rieb Fritsche außerdem 2 Meerschweinchen und einem Kaninchen Perlsuchtbacillen ein. Das eine Meerschweinchen starb nach $3^1/_2$ Wochen anscheinend an einer sekundären Infektion. Es fand sich dabei nur eine etwa übererbsengroße verkäste Leistendrüse, bei der im Ausstrich vereinzelte Bacillen nachgewiesen wurden, während die inneren Organe makroskopisch und mikroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen aufwiesen. Das zweite Meerschweinchen starb nach 22 Wochen an einer weit vorgeschrittenen Tuberkulose von Milz, Leber und Lungen, und an der Impfstelle hatte sich ein tuberkulöses Geschwür gebildet. Auch das Kaninchen wies nach 3 Wochen an der Impfstelle ausgesprochene tuberkulöse Veränderungen — eine typische Tuberculosis cutis verrucosa — auf, die sich innerhalb von 3 Monaten völlig zurückbildeten. Das Tier wurde nach 6 Monaten getötet, und die Sektion ergab: Impfstelle o. B. Verkäste Leisten- und Axillardrüsen, Lunge ziemlich reichlich mit miliaren Tuberkelknötchen behaftet. Milz und Leber frei. In Ausstrichen von den Drüsen und Lungenknötchen waren Bacillen nachzuweisen.

J. Meyer (76) rieb in die rasierte Bauchhaut von Meerschweinchen tuberkulöses Sputum und Stückchen von tuberkulösen, teilweise schon verkästen Mesenterialdrüsen ein und erzielte lokale Knötchenbildung, und zwar trat diese in kürzerer Zeit und in größerer Ausdehnung nach Einreibung mit Sputum ein, woraus der Autor schließt, daß eine Mischinfektion — er fand bei der mikroskopischen Untersuchung der Knötchen neben Tuberkelbacillen auch Streptokokken — das Auftreten von Hauttuberkulose begünstigt. Allerdings ist, worauf auch schon Cornet (29) aufmerksam macht, diese Beweisführung nicht stichhaltig, da Meyer mit dem Sputum viel mehr Bacillen eingerieben hat, als in einer verkästen, also wie bekannt ziemlich bacillenarmen Drüse enthalten sind.

O. Nouri (78), der seine Versuche für die ersten dieser Art hält, reibt, wie er in einem ganz kurz gefaßten Bericht 1905 mitteilt, tuberkelbacillenhaltige Sputa in die frisch rasierte Haut von Meerschweinchen (ohne Rücksicht auf etwaige Verletzungen!) und erhält dadurch nach 30—40 Tagen eine typische Allgemeintuberkulose. Ob Veränderungen an der Impfstelle auftraten, teilt Nouri nicht mit.

Babes (9) erhielt anfänglich, wenn er frische Tuberkelbacillenkulturen mittels des geschützten Fingers in die Bauchhaut von Meerschweinchen vorsichtig einrieb, keine Resultate. Dann nahm er die Untersuchungen wieder auf, indem er zunächst die Bauchhaut an einer talergroßen Stelle rasierte und, nachdem durch sorgfältige Untersuchung mit der Lupe der vollkommen unverletzte Zustand der rasierten Stelle konstatiert war, hier die Kulturen einrieb. Die ersten Untersuchungen wurden an 2 Meerschweinchen vorgenommen. Die Tiere blieben zunächst anscheinend

vollkommen gesund, an der Haut waren keinerlei Veränderungen wahrzunehmen. Erst nach 4 Wochen wurde bei einem der Tiere unterhalb der Einreibungsstelle eine vergrößerte Lymphdrüse konstatiert. Das Tier ging 3 Monate nach der Einreibung an einer ausgebreiteten Tuberkulose der Milz, der Leber und der Lunge zugrunde. An dem zweiten Meerschweinchen, das nach 2 Monaten getötet wurde, fanden sich keinerlei tuberkulöse Veränderungen.

6 andere Meerschweinchen, denen käsiges tuberkulöses Material, teilweise von menschlicher Tuberkulose stammend, eingerieben wurde, erkrankten nach 3 Wochen und starben 8—9 Wochen nach der Einreibung an Tuberkulose der inneren Organe. Bei allen Tieren zeigten sich lokal keinerlei Veränderungen.

2 Meerschweinchen, welchen Kulturen von Rindertuberkulose in die rasierte Bauchhaut eingerieben wurden, blieben gesund.

Eines weiteren erzielte Babes keine positiven Resultate, wenn er Kulturen oder vom Menschen stammende tuberkulöse Produkte in die nicht rasierte Haut einrieb.

Dagegen erkrankten 2 Meerschweinchen, denen käsige Produkte von im Verlaufe der Versuche an Tuberkulose gestorbenen Tieren in die nicht rasierte, bloß sorgfältig gestutzte Bauchhaut eingerieben wurden, an Tuberkulose der regionären Drüsen und gingen später an allgemeiner Infektion zugrunde.

Babes betont ausdrücklich, daß es gänzlich ausgeschlossen war, „daß die Tuberkelbacillen etwa in durch das Rasieren verursachte Verletzungen eingedrungen sein konnten".

Den negativen Ausfall seiner Versuche bei den nicht rasierten Tieren will Babes dadurch erklären, daß es sich bei der kutanen Impfung um ein mechanisches Einreiben der Bakterien in die oberflächlichen Anteile der Haarfollikel handelt, die sich infolge des Rasierens etwas mehr öffnen, indem die oberflächlichen Hornhautschichten, welche die Follikel einigermaßen abschließen, zum Teil entfernt werden.

Babes ging dann auf eine weitere Versuchsreihe über, indem er 3, 6, 8 und 10 Tage nach der Einreibung des infektiösen Materials Hautstückchen aus der eingeriebenen Hautstelle entnahm und mikroskopisch untersuchte. In einem Falle konnten schon am 2. Tage nach der Einreibung Bacillen in der oberflächlichen Lage der Haarfollikel festgestellt werden, die offenbar in die Oeffnungen der Haarfollikel eingerieben worden waren. Nach 6 Tagen waren die intercellulären Räume erweitert und enthielten einzelne polynukleäre Leukocyten. In diesen Spalten konnte Babes vereinzelte Tuberkelbacillen sowohl in den Zellen als auch frei erkennen. Allerdings war dies ein seltener Befund, „indem eine größere Anzahl von Präparaten sorgfältig durchsucht werden mußte, um einzelne Bacillen zu finden".

In Hautstückchen von den Meerschweinchen, die an allgemeiner Tuberkulose zugrunde gegangen waren, konnten, namentlich in den Haarfollikeln, weder Bacillen, noch irgendwelche Gewebsveränderungen nachgewiesen werden.

Was die bewegenden Kräfte anlangt, durch die die Bacillen in die Haut kommen, so steht Babes auf dem Standpunkte, daß es sich einfach um ein Hineindrücken beim Einreiben, wahrscheinlich in die Haarfollikel handelt.

Von Babes (10) später wiederholte Versuche, Einreibung auf die

rasierte und zum Teil auch auf die nichtrasierte Bauchhaut, fielen fast stets positiv aus. Die Haut war auch hier immer völlig reaktionslos.

In bezug auf generalisierte Tuberkulose erhielten beim Meerschweinchen und Kaninchen stets positive Resultate Courmont und André (32). Doch sind ihre Ergebnisse hinsichtlich einer lokalen Affektion verschieden: In einem Drittel der Fälle trat keine Hautläsion auf, in zwei Drittel äußerlich geringfügige Erscheinungen von einfacher Induration bis zu oberflächlicher Ulceration. Benutzt wurden Tiere, die teilweise rasiert, teilweise epiliert worden waren.

Courmont setzte später seine Versuche in Gemeinschaft mit Lesieur (33—35) fort. Sie rieben tuberkulösen Auswurf, fein zerriebene tuberkulöse Organe und Reinkulturen von Tuberkelbacillen (Typus bovinus und humanus) in die völlig unberührte, in die rasierte und in die epilierte Haut ihrer Versuchstiere, Meerschweinchen, Kälber und Kaninchen, ein. Mit Auswurf sind die Resultate inkonstant, obwohl sehr häufig positiv. Sie sind öfter negativ mit der selbst feinen Emulsion tuberkulöser Organe. Dagegen haben Einreibungen mit Reinkulturen so gut wie immer positiven Erfolg, wenn die Kulturen virulent sind. Am vorteilhaftesten für die Infektion ist die Epilation. Aber auch die vorher gar nicht behandelte Haut kann durchdrungen werden. Die Autoren meinen, daß die Bacillen auf dem Wege der Haarpapillen in die Tiefe gelangen.

Die Versuche an Meerschweinchen ergaben, daß bei einem großen Teil der Fälle die Haut keine Spur des Durchgangs der Bacillen hinterläßt, bei einigen anderen bildeten sich dagegen geringe Krusten (croûtelles de la peau en général très discrètes) und wieder bei anderen kleine verruköse Tuberkel. Die inguinalen Lymphdrüsen schwollen enorm an und verkästen später, und auch die Mesenterialdrüsen wurden meist tuberkulös, doch war ihre Vergrößerung nicht gerade außergewöhnlich (son volume n'a rien d'exagéré). Interessant ist, daß die Infektion, wenn die Bacillen wenig virulent sind, bei diesen Drüsenaffektionen Halt machen kann. Wenn es aber zu einer generalisierten Tuberkulose kam, was besonders mit sehr virulenten Bovinuskulturen der Fall war, so geschah das ausgesprochen zögernd und langsam (in 100—200 Tagen), und bei den Kaninchen zeigten die Lungenläsionen eine große Tendenz zur Narbenbildung.

Bei den Versuchen an Kälbern traten keine lokalen Veränderungen auf. Die benachbarten Drüsen wurden auch tuberkulös und verkästen.

Bei Kaninchen blieb in einem Drittel der Fälle die Haut absolut reaktionslos. In den anderen zwei Dritteln zeigte die Haut Krusten oder einmal sogar einen subkutanen, käsigen Abceß. Immer trat bei den Kaninchen schnell eine Tuberkulose der Lungen auf.

Lokale Läsionen, die klinisch und anatomisch den papulo-nekrotischen Tuberkuliden beim Menschen ähnlich sahen, erzielten Gongerot und Laroche (47, 48) durch Einreibung von virulenten, menschlichen Tuberkelbacillen in die rasierte oder epilierte Haut von Meerschweinchen. Diese Affektionen begannen bald als oberflächliche Dermatitis, bald gingen sie von einem Haarbalg oder einem Schweißdrüsengang aus. Es kam im weiteren Verlauf auch zu einer Tuberkulose der inneren Organe, doch fehlen leider darüber alle näheren Angaben, da die Autoren ihre Versuche nur mit Rücksicht auf die Erzeugung von Hautaffektionen unternahmen.

C. Fraenkel (43) impfte 12 frisch rasierte Meerschweinchen und

10 am Tage vorher rasierte — bei denen man schon eine Verheilung etwaiger beim Rasieren gesetzter Wunden erwarten durfte — kutan mit Reinkulturen. Alle gingen an einer mehr oder minder vorgeschrittenen Tuberkulose der inneren Organe nach $2^1/_2$—10 Monaten zugrunde. Die Impfstelle wies niemals lokale Veränderungen auf. Einige Tiere wurden 4, 8, 24 und 48 Stunden nach der Infektion getötet und die Haut mikroskopisch untersucht. Es ergab sich, daß die Bacillen im wesentlichen auf dem Wege der Haarbälge, bezw. der Talgdrüsen einwandern, dann in die Lymphbahnen des Unterhautzellgewebes gelangen, und von hier aus allmählich in die inneren Organe verschleppt werden.

Dieses in bezug auf lokale Veränderungen negative Resultat Fraenkels wird von Takeya und Dold (102) als nicht einwandsfrei in der Versuchsanordnung angegriffen. Sie meinen hierbei mit der Möglichkeit rechnen zu müssen, daß die Tiere nach der Einreibung die betreffende Hautstelle ablecken und daß es auf diese Weise bei so hoch empfänglichen Tieren wie Meerschweinchen zu einer Infektion per os kommen konnte, die eine kutane Infektion vortäuschte. Als besonders für ihre Auffassung sprechend erachten sie es, daß Fraenkel nichts von einem Befallensein der regionären Lymphdrüsen erwähnt.

Takeya und Dold unternahmen dann selbst Einreibungsversuche mit Reinkulturen von menschlichen Tuberkelbacillen, die in physiologischer Kochsalzlösung verrieben wurden. Die Einreibung fand auf die 48—71 Stunden vorher rasierte Bauchhaut von 12 Meerschweinchen statt. Die Tiere wurden während der ersten Beobachtungszeit, gewöhnlich 2 bis 3 Wochen lang, im Isolierkäfig einzeln gehalten, um gegenseitiges Ablecken an der Einreibungsstelle zu verhindern. Dabei ist aber nicht die Möglichkeit ausgeschlossen, daß infektiöses Material auf das Futter im Käfig kommt, dann von den Tieren gefressen wird, oder durch heftige Bewegungen des Tieres aufgewirbelt und inhaliert wird.

Von den 12 Meerschweinchen starben 3 an Tuberkulose unter gleichzeitigen lokalen Veränderungen. Bei den anderen 9 Tieren war das Resultat negativ. Die Autoren sind der Meinung, daß es bei diesen 3 Tieren beim Rasieren oder Einreiben zu makroskopisch nicht sichtbaren, aber für das Eindringen der Tuberkelbacillen genügenden Läsionen gekommen sei, und ziehen aus ihren Versuchsergebnissen den Schluß, daß die Tuberkelbacillen die unverletzte Haut nicht durchdringen können.

So einwandsfrei auf den ersten Blick Takeya und Dolds Versuchsanordnung und also ihre Folgerung erscheint, so sind doch wichtige Momente von ihnen nicht berücksichtigt worden. 3 der nicht tuberkulösen Tiere starben nach 18, 23 und 26 Tagen. Man kann doch nicht erwarten, daß es innerhalb so kurzer Zeit bereits zu einer Tuberkulose des ganzen Organismus kommt. Ganz besonders muß man dabei beachten, wie alle früheren Mitteilungen über diesen Gegenstand übereinstimmend berichten (vgl. auch meine eigenen Versuche), daß die kutane Infektion im allgemeinen gutartig ist, und, wenn es zu einer generalisierten Tuberkulose kommt, dies erst nach sehr langer Zeit der Fall ist. Ich vermisse ferner in den Sektionsprotokollen dieser 3 Tiere auch genauere Angaben über die Beschaffenheit der regionären Drüsen. Die Autoren geben nur an, daß sie diese der histologischen Untersuchung und der Bacillenfärbung unterzogen haben — also offenbar in Schnittpräparaten. Wie schwer es hält, selbst in einer großen Anzahl von Serienschnitten vereinzelte Bacillen zu finden, ist allgemein bekannt, so daß es nicht zu verwundern wäre, wenn einige wenige in den Drüsen

vielleicht vorhandene Bacillen der mikroskopischen Untersuchung entgingen.

Von den anderen 6 nicht tuberkulösen Tieren wiegen 2 1000, resp. 820 g. Ich schließe mich der Ansicht Fraenkels an, der es für möglich, ja sogar wahrscheinlich hält, daß mit dem Alter die Widerstandsfähigkeit der Oberhaut gegen die Aufnahme von Bakterien wächst, so daß damit auch eventuell negative Resultate zu erklären sind.

Jedenfalls darf man wohl nicht aus einer so geringen Zahl von Versuchen einen endgültigen Schluß ziehen.

Zur Widerlegung der von Takeya und Dold erhobenen Einwände macht Fraenkel weitere Versuche (44), die in einer Arbeit mitgeteilt sind, die vor wenigen Wochen erschien, als ein großer Teil meiner eigenen Versuche bereits beendet war. Er meint, daß bei den negativen Ergebnissen von Takeya und Dold z. B. ungenügende Wirksamkeit der benutzten Bacillen eine Rolle gespielt haben kann.

Um die gegen seine ersten Versuche erhobenen Bedenken zu entkräften, nimmt Fraenkel die Einreibung an der Rückenhaut der Tiere vor. Ferner wurden die Tiere während der ersten Monate allein in einem Käfig gehalten: so ist ein eigenes oder gegenseitiges Ablecken der eingeriebenen Stellen unmöglich.

Um beim Enthaaren Verletzungen zu vermeiden, rasiert Fraenkel die Tiere nicht, sondern epiliert sie mit folgender Lösung:

Natr. sulfurat. 35,0
Aq. dest. 65,0

Nach der Epilation wurden die Tiere 3mal 24 Stunden sich selbst überlassen, um kleinsten Verletzungen der Oberhaut Gelegenheit zu geben, sich zu schließen. In den meisten Fällen wurde die eingeriebene Hautstelle noch mit Kollodium überzogen, um sie so gegen jede nachträgliche Berührung zu sichern.

In dieser, fast in jeder Beziehung einwandsfreien Weise — einige Vorsichtsmaßregeln, auf die weiter unten aufmerksam gemacht ist, sind nicht beachtet — wurden 16 Meerschweinchen eingerieben. Von diesen starben 4 bald nach der Einreibung aus anderen Gründen. Von den anderen 12 Tieren gingen 9 an ausgesprochener Tuberkulose der inneren Teile zugrunde, während 3mal ein derartiger Erfolg ausblieb.

Ferner wurden 16 Meerschweinchen unter sonst gleicher Versuchsanordnung am Bauch eingerieben. Hier fand jedesmal ein Ueberzug der Einreibungsstelle mit Kollodium statt. 3 Meerschweinchen gingen 4—8 Wochen nach der Infektion zugrunde, ohne daß sich hier Zeichen einer tuberkulösen Erkrankung feststellen ließen. Bei den anderen 13 hatte der Versuch ein positives Ergebnis. Nur ein einziges Mal wurde eine lokale Veränderung beobachtet, ein Schorf, der sich allmählich in ein tuberkulöses Geschwür verwandelte.

Bevor ich auf die Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen näher eingehe, ist es nötig, über die Versuchstechnik einige Worte zu sagen, sowie über die Kautelen, die beachtet werden müssen, um im strengsten Sinne die Frage zu beantworten, ob ein Durchtritt von Tuberkelbacillen durch die **unverletzte** Haut stattfindet.

Es können folgende Versuchsfehler unterlaufen:

1) Die Haut kann Verletzungen aufweisen.

2) Es kann während der Impfung, während der Verreibung des tuberkulösen Materials auf der Haut, zu einem Verstäuben desselben

und zu einer Infektion durch Inhalation kommen, die eine von der Haut ausgehende generalisierte Erkrankung vortäuschen kann.

3) Es kann zu einer tuberkulösen Infektion vom Verdauungstraktus aus (durch Ablecken der infizierten Stellen etc.) kommen.

Um den zuerst angeführten Fehler zu vermeiden, wurde die Enthaarung durch Rasieren 2—3 Tage vor der Impfung vorgenommen. Nur bei zwei rasierten Tieren geschah es einen Tag vorher. Unmittelbar vor der Impfung wurde die Haut genau mit einer Lupe untersucht, so daß mir etwa vorhandene gröbere Verletzungen nicht entgehen konnten. Von etwa mit dem Rasieren, trotz aller dabei angewandten Sorgfalt, gesetzten kleinsten, auch mit der Lupe nicht mehr sichtbaren Veränderungen kann man aber nach Verlauf von 2 und 3 Tagen annehmen, daß sie sich völlig geschlossen haben und ganz zur Ausheilung gekommen sind.

Außer rasierten Tieren benutzte ich epilierte. Die Epilierung wurde mit folgendem, von Lesser (63) empfohlene Mittel vorgenommen:

Rp. Arsen. sulfurat. flav.
Amyl. Tritici ana 2,5
Calcar. ustae 15,0

Dieses Pulver wird mit heißem Wasser angerührt und die so hergestellte Paste auf die Haut aufgetragen. Nach Ablauf von 8—10 Minuten wird mit warmem Wasser gut abgewaschen. Die Haut ist dann völlig epiliert und man ist nach dieser Zeit, wie ich mich durch mikroskopische Untersuchungen überzeugen konnte, völlig sicher, daß keine tiefergehende Aetzwirkung stattgefunden hat. Trotzdem wurden auch hier die Einreibungen erst 2 Tage später vorgenommen.

Ferner habe ich Tiere geimpft, denen nur mit einer flachen Schere die Haare abgeschnitten wurden, bei denen man also sicher jede Verletzung der Haut ausschließen kann. Hier nahm ich das Scheren am Tage vor der Impfung vor, da nach längerer Zeit die Haare zu stark nachwachsen.

Was eine Infektionsmöglichkeit auf einem anderen Wege als von der Haut aus anlangt, so ist eine solche durch Inhalation sicher weit mehr zu befürchten als vom Verdauungstraktus aus, ein Punkt, der von allen früheren Untersuchern nicht beachtet wurde, obwohl die meisten mit einer Aufschwemmung des tuberkulösen Materials in physiologischer Kochsalzlösung arbeiteten, wobei also während des Verreibens in die Haut eine Verstäubung und Tröpfcheninfektion im Flüggeschen Sinne nur zu leicht eintreten kann.

Wie aus interessanten vergleichenden Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose von Findel (41) und Pfeiffer und Friedberger (84) hervorgeht, genügen ganz minimale Mengen von Tuberkelbacillen zu einer Infektion von der Lunge aus, während bei Verfütterung erst durch sehr viel mehr Bacillen eine Tuberkulose hervorgerufen werden kann. So fand Findel, der erwachsene Meerschweinchen Dosen von 20—210000 Bacillen einatmen ließ, daß bis herunter zu der Dosis von 62 Bacillen alle Tiere an einer schweren makroskopisch sichtbaren Tuberkulose zugrunde gehen. Kleinere Dosen bis herunter zu 20 Bacillen geben keinen sicheren Erfolg mehr. Im Gegensatz dazu konnte Findel durch Verfütterung von 19000—382000 Bacillen keinen positiven Erfolg feststellen. Zu ähnlichen Zahlen, 40 Bacillen als genügend für eine Inhalationsinfektion, war auch Preyss (86) gekommen.

Spätere Untersuchungen von Reichenbach (87) ergaben, daß im allgemeinen erst bei Verfütterung von 10 mg = 350 Millionen Bacillen, also bei einer ca. 60 Millionen mal größeren Dosis als für Inhalation, ein positiver Erfolg auftrat. Nur in einem einzigen Falle genügte eine Verfütterung von 140 Millionen Bacillen. Dieselben Resultate ergaben weitere Untersuchungen von Reichenbach und Bock (88).

Pfeiffer und Friedberger brachten bei 29 Meerschweinchen 3—4000 Tuberkelbacillen zur Versprayung, von denen aber nur „ein recht kleiner, von Fall zu Fall wechselnder Bruchteil von den Tieren wirklich inhaliert wurde". 28 Kontrolltiere erhielten ca. 3 Millionen Tuberkelbacillen per os. Von den Inhalationstieren erkrankten 22 an Lungentuberkulose, davon 15 an generalisierter Tuberkulose. Bei den Fütterungsversuchen, bei denen die Dosis von Bacillen mehr als 1000mal größer war, trat nur bei 6 Tieren eine vom Darm ausgehende tuberkulöse Infektion auf.

Um nun eine Inhalation der Tiere zu vermeiden, habe ich sie während der Einreibung mit dem Kopf durch die runde Oeffnung eines Blechkastens gesteckt, der die Luftzuführung von einer anderen Seite bekam. Außerdem habe ich die verwendeten Reinkulturen nicht in physiologischer Kochsalzlösung, sondern in Vaseline, also einem fettigen Mittel, verrieben. Wie schon Wasmuth (111) bei seinen kutanen Impfversuchen mit Staphylokokken, Streptokokken und Milzbrandbacillen fand, macht eine Vermischung der Kulturen mit Lanolin oder Vaseline keinen Unterschied in der Art und Schnelligkeit des Eintrittes der Infektion. Durch Kontrollversuche mit Prodigiosusbacillen konnte ich auch feststellen, daß nach Vermischung mit Vaseline bei 10 Minuten langem Verreiben keine Verstäubung stattfindet: ich stellte während des Verreibens in Entfernungen von 5—30 cm und in Höhen bis zu 15 cm Kartoffelnährböden auf und konnte Prodigiosuskeime auf keinem derselben finden.

Eine vergleichende Wägung ergab mir, daß zur Einreibung für jedes Tier ca. 3—4 Millionen Bacillen benutzt wurden. Da ein großer Teil nach erfolgter Einreibung wieder entfernt wurde (s. weiter unten), so ist bei meinen Versuchen nach den oben erwähnten großen Mengen von Bacillen, die für eine Infektion vom Darmkanal erforderlich sind, diese Fehlerquelle kaum zu befürchten. Auch für die früheren Versuche dürfte das wohl gelten.

Um aber auf jeden Fall eine Infektion durch Ablecken auszuschließen, auf die vielfach hingewiesen wurde, hat z. B. Fraenkel (44) in seinen letzten Versuchen die eingeriebenen Stellen mit einem Kollodiumüberzuge versehen. Ich halte diese Maßregel nicht für ganz ausreichend. Wie man sich leicht überzeugen kann, gehen nach kurzer Zeit Stücke des Ueberzuges ab, sei es durch die Bewegungen des Tieres, sei es durch Reiben am Käfig, sei es dadurch, daß das Tier das Kollodium mit seinem Urin durchfeuchtet. Ferner kann man den Einwand erheben, daß die geimpften Tiere, selbst wenn die Haut ursprünglich intakt war, sich nachträglich Verletzungen zuziehen, die dann zu einer Infektion führen, wenn noch Bacillen auf der Haut vorhanden sind. Diese müssen also entfernt werden. Eine mechanische Entfernung ist nicht ausreichend. Und desinfizierende Mittel darf man nicht zu früh anwenden, da sonst die Bacillen vor ihrem Eindringen in die Haut geschädigt werden können, resp. das Desinficiens in die tieferen Schichten der Haut eindringen und dort schon hineingelangte Bacillen schädigen oder abtöten kann.

Ich habe daher folgendes Verfahren angewandt: Nach beendeter Einreibung wurden die oberflächlichen Teile des Impfstoffes vorsichtig mit einem Wattebausch entfernt, dann die Impfstelle mit einem Kollodiumüberzug versehen und darüber ein Wattebindenverband angelegt. So können die Bacillen in ungeschwächter Virulenz wirken, andererseits sind die Tiere vor sekundären Verletzungen geschützt. Nach 2 Tagen, also zu einer Zeit, wo man annehmen konnte, daß die Bacillen, wenn sie überhaupt die Haut durchdringen, sich schon in größerer Tiefe befinden, wurde der Verband entfernt, die Haut mit warmem Wasser und Seife und darauf mit Sublimat gut abgewaschen, mit Alkohol überspült, mit warmem Wasser nachgewaschen und ein neuer Kollodiumüberzug gemacht.

Nur bei den Tieren, die in den ersten Tagen nach der Einreibung getötet werden sollten, begnügte ich mich mit dem ersten Kollodiumverband und folgender Desinfektion, da für diese — es wurde nur die Haut und die regionären Drüsen untersucht — eine etwa doch sekundär vom Darmkanal stattfindende Infektion ohne Bedeutung für das Versuchsergebnis gewesen wäre. (Da dasselbe auch für eine Inhalationsinfektion gilt, verzichtete ich bei diesen Tieren auch auf den oben erwähnten Schutz des Kopfes durch einen Blechkasten.)

Um ein gegenseitiges Ablecken auszuschließen, blieben die Tiere für 8—10 Tage allein im Käfig. Dann wurde die infizierte Haut abermals abgewaschen. Diese kurze Zeit genügt — Fraenkel läßt seine Tiere 2—3 Monate im Isolierkäfig — da dann bereits, wie unten näher auseinandergesetzt werden soll, die Infektion stattgefunden hat. Außerdem habe ich zur Kontrolle 7 gesunde Tiere zu den infizierten gesetzt.

Die spätere Sektion ergab niemals Tuberkulose, so daß also wohl eine Infektion durch gegenseitiges Ablecken auszuschließen ist.

Ich benutzte bei meinen Versuchen nur Meerschweinchen. Die Einreibungen wurden auf der Bauchhaut vorgenommen, und zwar unter leichtem Druck mit dem mit einer Gummikappe geschützten Finger 3—5 Minuten lang. Einige Tiere wurden mit dem Impfmaterial nur bestrichen. Ich habe Versuche mit Glyzerinagarkulturen von Typus bovinus und Typus humanus und mit tuberkulösem Sputum gemacht. Die Kulturen waren 4—5 Wochen alt. Auf jedes Tier wurde in einem ca. talergroßen Umkreise ein etwa bohnengroßes Stück Vaseline, enthaltend ein ca. hirsekorngroßes Stückchen Kultur (mit ca. 3—4 Millionen Bacillen) verrieben. Auf die gleiche Weise wurde von dem dickflüssigen Teil des Sputums eine ca. bohnengroße Menge verrieben. Die Virulenz der verwendeten Stämme ergibt sich aus den bei der Reinkultur mit 2 Oesen der Vaselinemischung subkutan, bei dem Sputum mit ca. 3 ccm des Materials intraperitoneal geimpften Kontrolltieren.

I. Versuche mit Typus bovinus.

Um zunächst den Weg festzustellen, den die Bacillen durch die Haut nehmen, wurden 5 Tiere von 300, 320, 300, 290, 340 g Gewicht, die 2 Tage vorher rasiert worden waren, auf die oben angegebene Weise kutan geimpft und nach 5, 7½, 9, 12 und 24 Stunden durch Nackenschlag getötet und steril eröffnet, wobei bei jedem Schnitt neue Instrumente benutzt wurden, um nicht etwa auf der Oberfläche der Haut befindliche Bacillen in die Tiefe zu verschleppen. Von der Haut der Einreibungsstelle wurde die eine Hälfte zur mikroskopischen Untersuchung

eingelegt, von der anderen Hälfte das Unterhautzellgewebe in ca. 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben und 5 Tieren intraperitoneal injiziert. Ebenso wurden die regionären Drüsen steril entnommen, ein Teil im Quetschpräparat untersucht und der andere, in physiologischer Kochsalzlösung verrieben, 5 Tieren intraperitoneal injiziert.

Die Schnittpräparate wurden hier wie auch sonst immer auf folgende Weise gefärbt: Konzentriertes Karbolfuchsin 30 Minuten, mit Wasser abspülen, salzsaurer Alkohol 3—5 Sekunden, 60-proz. Alkohol bis zur Entfärbung, zwischen Filtrierpapier trocknen, Löffler sches Methylenblau in sehr verdünnter Lösung (auf je 10 ccm Wasser ca. 3—4 Tropfen einer 10-proz. Lösung) 30—40 Sekunden, in Wasser abspülen, 96-proz. Alkohol 10 Sekunden, Xylol, Einbettung in Kanadabalsam. Die frischen Quetschpräparate wurden ca. 5 Minuten unter Erwärmen mit konzentriertem Karbolfuchsin gefärbt, mit Wasser abgespült, zwischen Filtrierpapier getrocknet und in Korallinmethylenblau ca. 1—2 Minuten nachgefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen war negativ.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Haut an je 50—60 Serienschnitten war folgendes:

1) Nach 5 Stunden.

Epidermis überall völlig unverletzt. Die Bacillen befinden sich überall in den obersten Schichten der Epidermis, und zwar in größerer Anzahl als an anderen Stellen in Vertiefungen derselben (vgl. Fig. 1), so daß es den Eindruck

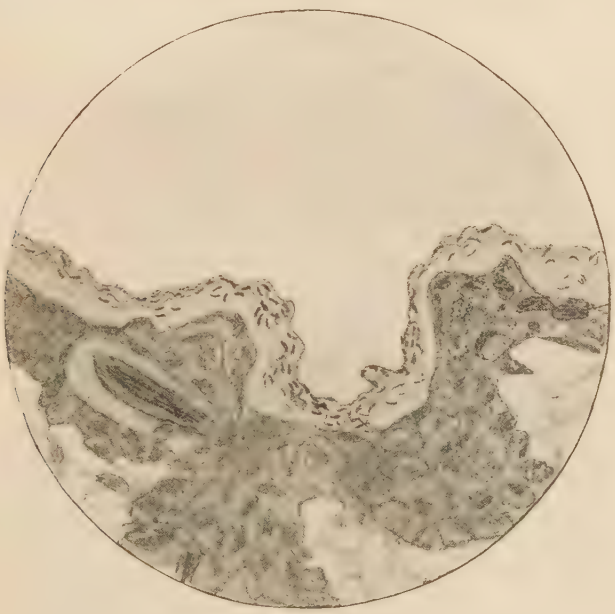

Fig. 1.

macht, als wenn die Bacillen in diese beim Verreiben mechanisch eingepreßt wurden. In einigen wenigen Präparaten gelang es, entlang den Haarschäften bis herab zur Haarpapille vereinzelte Bacillen zu finden (vgl. Fig. 2).

2) Nach $7^1/_2$ Stunden.

Dasselbe Bild wie nach 5 Stunden.

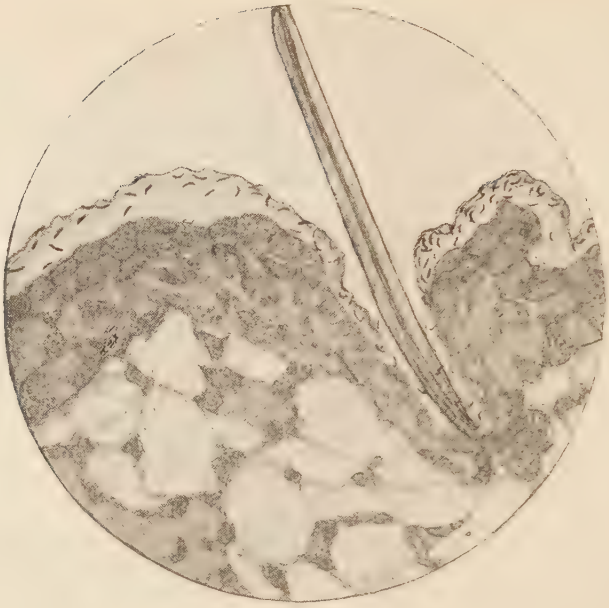

Fig. 2.

3) Nach 9 Stunden.

Dasselbe Bild wie vorher. An einigen Stellen macht es den Eindruck, als ob die Bacillen in größeren Häufchen in die tieferen Teile der Epidermis vordrängen, um von dort ins Corium zu gelangen (vgl. Fig. 3).

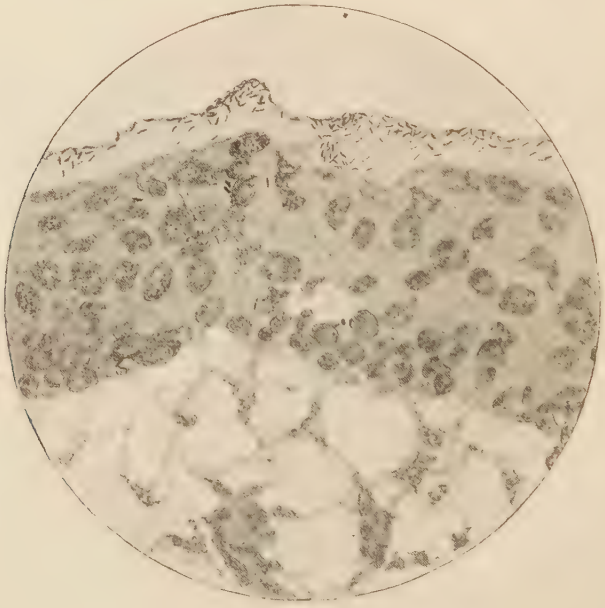

Fig. 3.

In 2 von 55 Präparaten fanden sich ganz vereinzelte Bacillen im Corium. An der einen Stelle (Fig. 3) dringt ein Bacillus in einer Lücke zwischen 2 Zellen des Coriums (Lymphspalte) in die Tiefe.

4) Nach 12 Stunden.

Dasselbe Bild wie vorher. Doch sind hier in den oberen Schichten der Epidermis viel weniger Bacillen zu finden.

5) Nach 24 Stunden.

In den oberen Schichten der Epidermis nur ganz vereinzelte Bacillen. In tieferen Schichten gelingt es nicht mehr, Bacillen aufzufinden.

Histologisch ergaben sich nirgends irgendwelche Veränderungen.

Die Verimpfung des Unterhautzellgewebes ergab folgendes Resultat:

Meerschweinchen 6 (Verimpfung nach 5 Stunden).

Anfangsgewicht: 4. IV. 395 g.
Spätere Gewichte: 2. V. 360 g; 30. V. 420 g; 20. VI. 275 g.
Gestorben: 24. VI. nach 81 Tagen.
Sektion: Leber von sehr zahlreichen hirsekorn- bis pfefferkorngroßen gelblich-weißen Knötchen durchsetzt. 5—6 bis kirschgroße, teilweise verkäste Mesenterialdrüsen. Uebrige Organe o. B. Drüsenausstrich und Kulturen: Pseudotuberkulose (nicht säurefeste Stäbchen).
T.B. —

Meerschweinchen 9 (Verimpfung nach $7^1/_2$ Stunden).

Anfangsgewicht: 4. IV. 440 g.
Spätere Gewichte: 9. V. 370 g; 20. VI. 365 g; 4. VII. 325 g; 8. VIII. 390 g; 29. VIII. 460 g; 7. X. 535 g.
Getötet: 7. X. nach 186 Tagen (sehr munteres Tier).
Sektion: Fettes wohlgenährtes Tier. Milz etwas vergrößert. Leber mit einem etwa kirschkerngroßen derben, grauweißen Knoten an dem vorbeiziehenden Darm verwachsen. Zwei bis erbsengroße, teilweise verkäste Mesenterialdrüsen. In der Lunge 5—6 hirsekorngroße graue harte Knötchen.
T.B.: Positiv (Mesenterialdrüsen). In den Lungen- und Leberknoten negativ.

Meerschweinchen 10 (Verimpfung nach 9 Stunden).

Anfangsgewicht: 4. IV. 420 g.
Spätere Gewichte: 23. V. 360 g; 1. VIII. 400 g; 29. VIII. 385 g.
Gestorben: 2. IX. nach 151 Tagen.
Sektion: Streptokokkensepsis (mikroskopisch nachgewiesen).
T.B. —

Meerschweinchen 13 (Verimpfung nach 12 Stunden).

Anfangsgewicht: 4. IV. 310 g.
Spätere Gewichte: 18. IV. 270 g; 2. V. 255 g.
Gestorben: 9. V. nach 34 Tagen.
Sektion: Zwei vergrößerte, teilweise verkäste Mesenterialdrüsen. Abdominalorgane o. B. Todesursache Pneumonie.
T.B.: + (in den Mesenterialdrüsen).

Meerschweinchen 15 (Verimpfung nach 24 Stunden).

Anfangsgewicht: 5. IV. 410 g.
Spätere Gewichte: 25. IV. 325 g; 17. V. 355 g; 13. VI. 320 g.
Gestorben: 20. VI. nach 76 Tagen.
Sektion: Etwas Ascites; an der Impfstelle unter der Haut ein kleinkirschengroßer, weicher, weißlicher Knoten; Milz vergrößert mit grauweißlichen Knötchen durchsetzt; Leber mit sehr zahlreichen, gelblichen, hirsekorn- bis pfefferkorngroßen Herden durchsetzt; mehrere vergrößerte, teilweise verkäste Mesenterialdrüsen; Lunge fast vollständig pneumonisch infiltriert. Mesenterialdrüsenausstrich und Kultur: Pseudotuberkulose.
T.B.: — (Drüsen, Milz, Leber).

Epikrise.

Nach $7^1/_2$ Stunden befinden sich bereits Bacillen im Unterhautzellgewebe, doch wahrscheinlich handelt es sich nur um ganz wenige, viel-

leicht nur um einen einzigen, da die Erkrankung des geimpften Tieres (No. 9) sehr milde ist. Ja, es macht mir sogar den Eindruck, als ob man die Infektion als bereits überstanden ansehen kann. Es handelt sich um ein sonst gesundes munteres Tier, das in den 6 Monaten um fast 100 g zugenommen hat, nachdem es eine zeitlang sogar 115 g vom Anfangsgewicht verloren hatte, wahrscheinlich zu der Zeit, als die Infektion ihren Höhepunkt erreicht hatte. Die Sektion ergibt an der Leber einen Knoten, der offenbar aus Narbengewebe bestand, das sich an der Stelle der Injektion — vielleicht war dabei die Leber verletzt worden? — gebildet hatte; ferner zwei Drüsen, die teilweise verkäst sind, in der Lunge einige Knötchen, die den Eindruck von zirkumskripten Indurationen, nicht von Tuberkeln machen — wohl narbige, also abheilende resp. abgeheilte Prozesse. Ich glaube nicht fehlzugehen in der Annahme, daß es sich hier um einen jener seltenen Fälle, auf die unter anderem Flügge hinweist, handelt, in denen Meerschweinchen eine sichere tuberkulöse Infektion überstehen.

Das Tier, das mit dem Material nach 9 Stunden geimpft wurde, weist nach 151 Tagen nirgends tuberkulöse Veränderungen auf, sei es daß sich im Impfmaterial überhaupt keine Bacillen befanden, sei es daß zu wenig vorhanden waren, um zu einer allgemeinen Infektion zu führen.

Aehnlich liegen wohl die Verhältnisse bei dem Meerschweinchen 15, das, mit dem Unterhautzellgewebe nach 24 Stunden geimpft, nicht tuberkulös wird, während das nach 12 Stunden geimpfte Tier tuberkulöse Drüsen aufweist. Doch muß man sich bei dem anscheinend verschiedenen Ausfall dieser Versuchsreihe auch vor Augen halten, daß sich die Haut der kutan infizierten Tiere, von denen das Impfmaterial stammte, in gewissen Grenzen verschieden verhalten kann, so daß sie bei dem einen Tier dem Eindringen der Bacillen einen größeren Widerstand entgegensetzt als bei dem anderen und so die Bacillen erst nach längerer Zeit als bei anderen Tieren von der Epidermis ins Unterhautzellgewebe gelangen.

Die Verimpfung der regionären Drüsen ergab folgendes Resultat:

Meerschweinchen 7 (Verimpfung nach 5 Stunden).
Anfangsgewicht: 4. IV. 330 g.
Späteres Gewicht: 30. V. 315 g.
Gestorben: 31. V. nach 57 Tagen.

Meerschweinchen 8 (Verimpfung nach $7^1/_2$ Stunden).
Anfangsgewicht: 4. IV. 330 g.
Späteres Gewicht: 7. X. 395 g.
Getötet: 7. X. nach 186 Tagen.

Meerschweinchen 11 (Verimpfung nach 9 Stunden).
Anfangsgewicht: 4. IV. 320 g.
Späteres Gewicht: 10. X. 455 g.
Getötet: 10. X. nach 189 Tagen.

Meerschweinchen 12 (Verimpfung nach 12 Stunden).
Anfangsgewicht: 4. IV. 340 g.
Späteres Gewicht: 25. IV. 315 g.
Gestorben: 29. IV. nach 25 Tagen.

Meerschweinchen 14 (Verimpfung nach 24 Stunden).
Anfangsgewicht: 5. IV. 310 g.
Späteres Gewicht: 27. VI. 285 g.
Gestorben: 2. VII. nach 88 Tagen.

Die Sektion ergab bei allen diesen Tieren keine auf Tuberkulose verdächtigen Veränderungen. Es wurden trotzdem Drüsen und einzelne Organe mikroskopisch untersucht, aber niemals Tuberkelbacillen gefunden.

Da also anscheinend nach 24 Stunden die Bacillen noch nicht bis in die nächstgelegenen Drüsen gelangt sind, wurden in einer neuen Versuchsreihe 5 Tiere von 260, 385, 250, 255 und 265 g Gewicht, die 2 Tage vorher rasiert worden waren, bei sonst gleicher Versuchsanordnung kutan geimpft und nach 2, 3, 4, 5 und 6 Tagen getötet. Die Haut der Einreibungsstelle, die absolut reaktionslos war, wurde zur mikroskopischen Untersuchung eingelegt, die regionären Drüsen steril entnommen, ein Teil mikroskopisch untersucht, der andere mit 5—6 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben und 5 Tieren intraperitoneal injiziert.

Die mikroskopische Untersuchung der Drüsen war in allen Fällen negativ.

In den Hautstücken fanden sich in einigen wenigen Schnitten ganz vereinzelte Bacillen in der obersten Schicht der Epidermis. In den tieferen Schichten habe ich niemals Bacillen angetroffen: Entweder haben sie nach 2—6 Tagen bereits mit dem Lymphstrom die Haut verlassen, oder was nach den Befunden nach 9—24 Stunden sehr wahrscheinlich ist, sie gelangen nur in so geringer Anzahl in die Tiefe, daß es selbst in einer großen Reihe von Serienschnitten nicht gelingt, sie aufzufinden. Die Oberfläche der Epidermis war auch hier immer unverletzt. Auch histologisch waren nirgends Veränderungen anzutreffen.

Das Ergebnis der Verimpfung war folgendes:

Meerschweinchen 27 (Verimpfung nach 2 Tagen).
Anfangsgewicht: 19. V. 295 g.
Spätere Gewichte: 20. VI. 295 g; 1. VIII. 275 g; 5. IX. 295 g; 11. X. 360 g.
Getötet: 11. X. nach 145 Tagen.
Sektion: Milz etwas vergrößert; 2 etwa erbsengroße, derbe Mesenterialdrüsen; Lunge enthält einige bis hirsekorngroße, graue glasige Knötchen.
T.B.: — (in vielen Präparaten, auch mit Antiforminbehandlung)[1]).

Meerschweinchen 28 (Verimpfung nach 3 Tagen).
Anfangsgewicht: 20. V. 260 g.
Spätere Gewichte: 13. VI. 255 g; 27. VI. 240 g.
Gestorben: 2. VII. nach 44 Tagen.
Sektion: Todesursache Pneumonie. Sonst o. B.
T.B.: —

Meerschweinchen 29 (Verimpfung nach 4 Tagen).
Anfangsgewicht: 21. V. 245 g.
Spätere Gewichte: 20. VI. 250 g; 11. VII. 200 g.
Gestorben: 16. VII. nach 56 Tagen.
Sektion: Etwas Ascites; Milz 5—6mal vergrößert, ganz mit stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen Knötchen durchsetzt, einige solcher Knötchen auch in der Leber; 5—6 bis erbsengroße teils derbe, teils verkäste Mesenterialdrüsen. In der Lunge mehrere glasig-graue miliare Knötchen.
T.B.: + (in Milz, Lunge, Leber, Mesenterialdrüsen).

Meerschweinchen 30 (Verimpfung nach 5 Tagen).
Anfangsgewicht: 22 V. 250 g.
Spätere Gewichte: 13. VI. 235 g; 4. VII. 210 g.
Gestorben: 9. VII. nach 48 Tagen.

1) Ich benutzte mit geringen Modifikationen die von Merkel (75) angegebene Methode, die sich als sehr brauchbar erwies.

Sektion: Etwas Ascites; Milz sehr vergrößert, ganz mit grau-weißen Knötchen durchsetzt; mehrere pfefferkorn- bis erbsengroße derbe Mesenterialdrüsen; Leber gestaut, einige stecknadelkopfgroße grauweiße Knötchen; auf dem Peritoneum parietale 2 Knötchen. Uebrige Organe o. B.

T.B.: + (in Milz, Drüsen, Peritonealknoten).

Meerschweinchen 31 (Verimpfung nach 6 Tagen).

Anfangsgewicht: 23. V. 245 g.
Späteres Gewicht: 20. VI. 225 g.
Gestorben: 27. VI. nach 35 Tagen.
Sektion: Todesursache Pneumonie. Sonst o. B.
T.B.: —.

Zwei mit dem Ausgangsmaterial subkutan geimpfte Kontrolltiere gingen nach 55 und 73 Tagen an typischer Tuberkulose zugrunde.

Epikrise.

Es ergab sich also, daß am 4. Tage nach der kutanen Impfung bereits Bacillen in den regionären Drüsen anzutreffen sind. Doch auch schon Tier 27, bei dem die Verimpfung nach 2 Tagen stattfand, machte makroskopisch vollständig den Eindruck einer Tuberkulose, obwohl es nicht gelang, mikroskopisch Bacillen nachzuweisen. Tier 31, das mit den nach 6 Tagen entnommenen Drüsen geimpft wurde, zeigte keine tuberkulösen Veränderungen, was vielleicht mit der Kürze der Lebensdauer des Tieres zusammenhängt.

Es wurde dieser Versuch, Verimpfung nach 6 Tagen, und auch eine Verimpfung nach 3 Tagen, bei sonst gleicher Versuchsanordnung wie das erste Mal wiederholt. Zur kutanen Impfung waren Tiere von 380 resp. 345 g benutzt worden.

Die mikroskopische Untersuchung der Drüsen war negativ. Die Verimpfung hat folgendes Resultat:

Meerschweinchen 63 (Verimpfung nach 3 Tagen).

Anfangsgewicht: 9. VIII. 345 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 380 g; 20. X. 405 g.
Getötet: 20. X. nach 72 Tagen.
Sektion: Milz 2—3mal vergrößert, geschwellte Follikel; erbsen- und bohnengroße derbe Mesenterialdrüsen; einige wenige Knötchen in der Lunge.
T.B.: — (auch nach Antiforminbehandlung).

Meerschweinchen 64 (Verimpfung nach 6 Tagen).

Anfangsgewicht: 12. VIII. 310 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 360 g; 20. X. 355 g.
Getötet: 20. X. nach 69 Tagen.
Sektion: Inguinaldrüsen bohnengroß; Milz ca. 3—4mal vergrößert; bis erbsengroße, derbe Mesenterial-, Netz- und Bronchialdrüsen; Lungen mehrere grau-glasige Knötchen.
T.B.: + (sehr spärlich, erst nach langem Durchsuchen vieler Präparate in Lunge und Mesenterialdrüsen).

Leider handelte es sich hier um einen wenig virulenten Stamm: die mit dem Ausgangsmaterial subkutan geimpften Kontrolltiere, die am 75. Tage getötet wurden, hatten kaum an Gewicht verloren, machten einen sehr munteren Eindruck, und die Sektion ergab nur einige vergrößerte Drüsen im Netz und Mesenterium und einige Tuberkel in der Lunge (Mikroskopisch Bacillen in Lunge und Drüsen).

In einer neuen Versuchsreihe wurden 6 Tiere von 300, 370, 335, 315, 305 und 310 g Gewicht, die zwei Tage vorher epiliert worden waren, kutan geimpft, nach 1—6 Tagen getötet und die regionären Drüsen auf die schon beschriebene Art weiter verimpft.

Die Haut zeigte keine Reaktion, die mikroskopische Untersuchung der Drüsen war negativ. Das Ergebnis der Verimpfung war folgendes:

Meerschweinchen 95 (Verimpfung nach 1 Tage).
Anfangsgewicht: 1. X. 305 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 350 g; 17. XI. 390 g.
Getötet: 17. XI. nach 47 Tagen.
Sektion: Milz vollständig von stecknadelkopf- bis pfefferkorngroßen gelblichen Knoten durchsetzt; in der Leber einige stecknadelkopfgroße gelbliche Herde. (Pseudotuberkulose?)
T.B.: —.

Meerschweinchen 96 (Verimpfung nach 2 Tagen).
Anfangsgewicht: 2. X. 315 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 335 g; 17. XI. 420 g.
Getötet: 17. XI. nach 46 Tagen.
Sektion: Keine pathologischen Veränderungen.
T.B.: —.

Meerschweinchen 97 (Verimpfung nach 3 Tagen).
Anfangsgewicht: 3. X. 295 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 385 g; 17. XI. 400 g.
Getötet: 17. XI. nach 45 Tagen.
Sektion: Milz etwas vergrößert. Bohnengroße derbe Bronchialdrüsen; im linken Lungenunterlappen ein pfefferkorngroßer, harter grauer Knoten.
T.B.: —.

Meerschweinchen 98 (Verimpfung nach 4 Tagen).
Anfangsgewicht: 4. X. 320 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 395 g; 17. XI. 380 g.
Getötet: 17. XI. nach 44 Tagen.
Sektion: Milz etwa um das Doppelte vergrößert. Einige derbe, vergrößerte Mesenterialdrüsen; in der Lunge einige graue glasige Knötchen.
T.B.: + (Milz).

Meerschweinchen 99 (Verimpfung nach 5 Tagen).
Anfangsgewicht: 5. X. 310 g.
Späteres Gewicht: 1. XI. 210 g.
Gestorben: 2. XI. nach 28 Tagen.
Sektion: Hochgradig abgemagertes Tier; Milz etwas geschwellte Follikel. Sonst keine pathologischen Veränderungen.
T.B.: —.

Meerschweinchen 100 (Verimpfung nach 6 Tagen).
Anfangsgewicht: 6. X. 310 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 340 g; 17. XI. 350 g.
Getötet: 17. XI. nach 42 Tagen.
Sektion: Milz etwa um das Doppelte vergrößert, einige übererbsengroße, derbe Mesenterialdrüsen; einige stecknadelkopfgroße, gelbliche Herde in der Leber; in der Lunge eine Anzahl grauer, glasiger Knoten.
T.B.: + (Milz, Drüsen).

Die subkutan geimpften Kontrolltiere, die nach 40 und 48 Tagen getötet wurden, ergaben das Bild einer ziemlich weit vorgeschrittenen Tuberkulose.

Es ergibt sich also hier dasselbe Resultat, wie bei den Tieren, die rasiert worden waren: Nach 4 Tagen befinden sich die Tuberkelbacillen in den regionären Drüsen. Die Bacillen lassen sich auch bei dem nach 6 Tagen geimpften Tier nachweisen. Das nach 5 Tagen geimpfte Tier geht marastisch zugrunde, ohne pathologisch-anatomische Veränderungen zu zeigen, die auf eine tuberkulöse Infektion hinweisen würden. Ob trotzdem die sehr auffallende hochgradige Kachexie dieses Tieres mit der Impfung im Zusammenhang steht, vermag ich nicht zu entscheiden.

Eines weiteren war die Frage zu beantworten, ob es möglich ist, von der Haut aus eine generalisierte Tuberkulose hervorzurufen. Zu diesem Zwecke wurden 12 Tiere kutan geimpft und unter den oben mit-

geteilten Vorsichtsmaßregeln sich überlassen (die Tiere 16—21 wurden mit einem anderen Stamm als die Tiere 55—60 behandelt).

Die ersten 2—3 Wochen nach der Impfung wurde die Haut der Einreibungsstelle täglich genau untersucht, später nur 2—3mal wöchentlich. Von Zeit zu Zeit wurden nachgewachsene Haare mit der Schere vorsichtig gekürzt, um die Haut besser untersuchen zu können. Niemals konnte ich auch nur die geringste lokale Reaktion feststellen.

Das Ergebnis der Impfungen war folgendes:

Meerschweinchen 18 (rasiert und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. IV. 260 g.
Späteres Gewicht: 12. V. 215 g.
Gestorben: 14. V. nach 16 Tagen.
Sektion: Leistendrüsen vergrößert, derb; Milz etwas vergrößert; eine etwa bohnengroße derbe Mesenterialdrüse; Todesursache Pneumonie.
T.B.: — (in Drüsen und Milz).

Meerschweinchen 20 (rasiert und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. IV. 215 g.
Gestorben: 29. IV. nach 1 Tage.
Sektion: Pneumonie.
T.B.: —.

Meerschweinchen 55 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 6. VIII. 405 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 435 g; 5. IX. 375 g; 19. X. 425 g.
Getötet: 19. X. nach 74 Tagen.
Sektion: Fettes, gesundes Tier. Nirgends pathologische Veränderungen.
T.B.: —.

Meerschweinchen 56 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 6. VIII. 340 g.
Späteres Gewicht: 29. VIII. 370 g.
Gestorben: 3. IX. nach 28 Tagen.
Sektion: Todesursache Pneumonie. Sonst o. B.

Meerschweinchen 16 (rasiert und nach 3 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. IV. 510 g.
Spätere Gewichte: 23. V. 440 g; 20. VI. 450 g; 25. VII. 450 g; 8. VIII. 475 g; 5. IX. 480 g; 12. X. 475 g.
Getötet: 12. X. nach 167 Tagen.
Sektion: Links eine kleinkirschengroße, teilweise verkäste Inguinaldrüse, rechts mehrere erbsengroße, teils derbe, teils verkäste Leistendrüsen; Iliacaldrüsen übererbsengroß, derb; Milz etwa um die Hälfte vergrößert; 3—4 ca. erbsengroße, derbe Netz- und Mesenterialdrüsen. Uebrige Organe o. B.
T.B.: + (Drüsen).

Meerschweinchen 17 (rasiert und nach 3 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. IV. 350 g.
Spätere Gewichte: 12. V. 310 g; 17. V. 270 g; 23. V. 255 g.
Gestorben: 24. V. nach 26 Tagen.
Sektion: Vergrößerte Inguinaldrüsen; Milz etwa um die Hälfte vergrößert, vollständig von stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen grauweißen Knötchen, die teilweise konfluieren, durchsetzt; mehrere vergrößerte bis bohnengroße Mesenterialdrüsen; Netz verdickt; dicht besetzt mit gelblichweißen, hirsekorngroßen Knötchen; am parietalen Peritoneum (Hinterwand der Bauchhöhle) einige stecknadelkopfgroße Knötchen; in der Lunge ein Knötchen.
T.B.: + (Mesenterialdrüsen; vielleicht Mischinfektion mit Pseudotuberkulose), da Tbk. in so kurzer Zeit kaum so vorgeschrittene Veränderungen hervorrufen kann).

Meerschweinchen 19 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. IV. 260 g.
Spätere Gewichte: 23. V. 220 g; 20. VI. 230 g; 11. VII. 280 g.

Gestorben: 12. VII. nach 75 Tagen.
Sektion: Inguinaldrüsen vergrößert, derb; etwas Ascites; Milz vergrößert, 6 bis hirsekorngroße graue Knötchen; mehrere bis erbsengroße, derbe Mesenterialdrüsen; Netz mit hirsekorngroßen grauweißen Knötchen durchsetzt; in der Lunge, die fast ganz pneumonisch infiltriert ist, 2 etwa stecknadelkopfgroße grauweiße Knötchen.
T.B.: In frischen Präparaten negativ, erst in Antiforminpräparaten der Inguinaldrüsen und Milzknötchen positiv.

Meerschweinchen 21 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. IV. 300 g.
Späteres Gewicht: 12. V. 275 g.
Gestorben: 14. V. nach 16 Tagen.
Sektion: Inguinaldrüsen bis erbsengroß, derb; in der Leber ein etwa kirschgroßer und ein erbsengroßer abgekapselter, gelblicher Absceß (Ausstrich und Kulturen: kurze bipolare, nicht säurefeste, unbewegliche, gramnegative Stäbchen). Milz wenig vergrößert, an einem Ende gelblich verfärbt.
T.B.: —.

Meerschweinchen 57 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 6. VIII. 450 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 500 g; 20. X. 500 g.
Getötet: 20. X. nach 75 Tagen.
Sektion: Sehr fettes Tier; Inguinaldrüsen wenig vergrößert; einige derbe vergrößerte Mesenterialdrüsen; in der Lunge ein stecknadelkopfgroßer graugelblicher Knoten.
T.B.: — (auch mit Antiforminbehandlung).

Meerschweinchen 58 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 6. VIII. 425 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 440 g; 21. X. 480 g.
Getötet: 21. X. nach 76 Tagen.
Sektion: erbsengroße derbe Inguinaldrüsen; Milz etwas vergrößert; im Netz 3 derbe, pfefferkorngroße Knötchen; 2 erbsengroße Mesenterialdrüsen; in der Lunge 4 graue glasige miliare Knötchen.
T.B.: + (sehr spärlich in Lungenknötchen und Drüsen, erst nach sehr langem Suchen in einer großen Anzahl Präparate).

Meerschweinchen 59 (rasiert und nach 2 Tagen bestrichen).
Anfangsgewicht: 6. VIII. 395 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 475 g; 23. X. 490 g.
Getötet: 23. X. nach 78 Tagen.
Sektion: 2 erbsengroße, derbe, teilweise verkäste Inguinaldrüsen; eine vergrößerte Mesenterialdrüse; Bronchialdrüsen übererbsengroß, derb; in der Lunge 2 miliare graue Knötchen.
T.B.: + (Inguinal- und Mesenterialdrüsen).

Meerschweinchen 60 (epiliert und nach 2 Tagen bestrichen).
Anfangsgewicht: 6. VIII. 350 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 435 g; 23. X. 420 g.
Getötet: 23. X. nach 78 Tagen.
Sektion: Pfefferkorngroße, teilweise verkäste Inguinaldrüsen; erbsengroße, derbe Bronchialdrüsen, 2 miliare graugelbliche Stellen in der Lunge.
T.B.: + (Inguinaldrüsen).
Von zwei mit demselben Material wie Meerschweinchen 16—21 subkutan geimpften Kontrolltieren starb das eine nach 6 Tagen an einer Pneumonie, das andere nach 68 Tagen an generalisierter Tuberkulose.

Die beiden Kontrolltiere für die Meerschweinchen 55—60 wurden nach 75 Tagen getötet und zeigten nur eine etwas vergrößerte Milz, einige wenige vergrößerte derbe Drüsen im Netz und Mesenterium, einige grau-glasige Lungenknötchen. Tuberkelbacillen nur spärlich nachzuweisen.

Zusammengefaßt ist das Ergebnis der Versuche mit Einreibungen von Perlsuchtbacillen folgendes: Die Bacillen befinden sich nach $7^1/_2$ Stunden im Unterhautzellgewebe, nach 4 Tagen in den

regionären Drüsen. Von 12 eingeriebenen Tieren zeigen nach kürzerer oder längerer Zeit 6 Tuberkulose der inneren Organe. Von den anderen 6 gingen 4 nach 1, 16, 16 und 28 Tagen zugrunde. Wenn man bedenkt, daß selbst nach 167 Tagen (Meerschweinchen 16) bei Verimpfung eines Stammes, der subkutan nach 68 Tagen zu einer schweren tödlichen Allgemeininfektion führte, noch keine fortgeschrittenen pathologischen Veränderungen vorliegen, und es sich um ein Tier handelt, das durchaus keinen kranken Eindruck machte und fast nichts von seinem Anfangsgewicht eingebüßt hat, so ist es leicht zu verstehen, daß es in einer Zeit von 1—28 Tagen nicht zu ausgesprochenen tuberkulösen Veränderungen gekommen ist, selbst wenn vielleicht die eingeriebenen Bacillen schon durch die Haut ihren Weg weiter gefunden haben. Bei dem negativen Ausfall der Impfung an Tier 56 spielt es wohl auch noch eine Rolle, daß hier der verwandte Bacillenstamm wenig virulent war (vgl. das Ergebnis der subkutanen Kontrollimpfungen). Diese geringe Virulenz ist wohl auch für das negative Ergebnis bei Tier 55 und 57 verantwortlich zu machen.

II. Versuche mit Typus humanus.

Es wurden 6 Tiere von 310, 360, 495, 500, 255 und 235 g Gewicht, die 3 Tage vorher rasiert worden waren, kutan in der oben angegebenen Weise geimpft und nach 1—6 Tagen getötet. Die Haut der Einreibungsstelle wurde zur mikroskopischen Untersuchung eingelegt und die regionären Drüsen zum Teil mikroskopisch auf Bacillen untersucht (immer mit negativem Ergebnis), zum Teil, in 4—6 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben, auf andere Tiere intraperitoneal verimpft.

Das Ergebnis der mikroskopischen Hautuntersuchung war genau das gleiche wie von der entsprechenden Versuchsreihe mit Perlsuchtbacillen.

Das Resultat der Verimpfung war folgendes:

Meerschweinchen 47 (Verimpfung nach 1 Tage).
Anfangsgewicht: 29. VII. 440 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 425 g; 12. X. 400 g.
Getötet: 12. X. nach 75 Tagen.
Sektion: Bauchhaut über dem Peritoneum ganz durchsetzt mit bis erbsengroßen, gelblichen, teilweise verkästen Knötchen; Inguinaldrüsen vergrößert; Milz 2—3mal vergrößert, gelblich-weiße Knötchen, geschwellte Follikel; Netz ganz von vergrößerten, derben, teilweise verkästen Knoten durchsetzt; in einem kleinen Teil der Leber und einem Teil der Lunge miliare Knötchen.
T.:B.: + (Drüsen, Bauchhautknoten, Lunge).

Meerschweinchen 48 (Verimpfung nach 2 Tagen).
Anfangsgewicht: 30. VII. 375 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 410 g; 13. X. 430 g.
Getötet: 16. X. nach 78 Tagen.
Sektion: Milz geschwollene Follikel. Ein übersteckknadelkopfgroßes Knötchen; 2 etwas vergrößerte, derbe Mesenterialdrüsen; eine etwa kleinbohnengroße derbe Bronchialdrüse, in der Lunge ein miliares grau-glasiges Knötchen.
T.B.: —.

Meerschweinchen 49 (Verimpfung nach 3 Tagen).
Anfangsgewicht: 31. VII. 265 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 330 g; 13. X. 340 g.
Getötet: 16. X. nach 77 Tagen.
Sektion: Einige, etwas vergrößerte, derbe Mesenterialdrüsen, sonst Bauchorgane o. B. Lunge in ihren hinteren Partien fest mit der Thoraxwand verwachsen, so daß beim Herausnehmen der Lunge Teile von ihr abgerissen werden; im linken Oberlappen ein etwa stecknadelkopfgroßer, gelblicher, harter (verkalkter?) Knoten, mehrere miliare, grau-glasige Knötchen.
T.B.: —

Meerschweinchen 50 (Verimpfung nach 4 Tagen).

Anfangsgewicht: 1. VIII. 390 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 420 g; 13. X. 460 g.
Getötet: 16. X. nach 76 Tagen.
Sektion: Milz ca. 5—6mal vergrößert, ganz mit miliaren Knötchen durchsetzt; Leber dunkel, gestaut; Netz vollständig mit teils derben, teils verkästen bis pfefferkorngroßen Knötchen durchsetzt; einige bis erbsengroße derbe Mesenterialdrüsen; 2 bis bohnengroße derbe Bronchialdrüsen; in der Lunge einige graue glasige Knötchen.
T.B.: + (Drüsen, Milz, Lunge).

Meerschweinchen 51 (Verimpfung nach 5 Tagen).

Anfangsgewicht: 2. VIII. 305 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 330 g; 13. X. 350 g.
Getötet: 16. X. nach 75 Tagen.
Sektion: An der Einstichstelle unter der Muskulatur ein erbsengroßer, verkäster Knoten. Milz 2—3mal vergrößert, ganz mit Knötchen durchsetzt; Netz vollkommen mit derben bis erbsengroßen Knötchen durchsetzt; einige vergrößerte Mesenterialdrüsen; in der linken Zwerchfellkuppel ein über stecknadelkopfgroßer verkäster Knoten; bohnengroße retrosternale und bronchiale Drüsen; Lunge vollständig mit miliaren, grau-glasigen Knötchen durchsetzt.
T.B.: + (Drüsen, Netz, Milz, Lunge).

Meerschweinchen 52 (Verimpfung nach 6 Tagen).

Anfangsgewicht: 3. VIII. 335 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 295 g; 5. IX. 260 g.
Gestorben: 8. IX. nach 36 Tagen.
Sektion: Milz 6—7mal vergrößert; in dem einen Leberlappen kleinste graue Knötchen; Netz ganz mit Knötchen besetzt; vergrößerte Mesenterialdrüsen; Lunge überall glasig graue Knötchen.
T.B.: + (Drüsen, Lunge).
Zwei Tiere wurden zur Kontrolle mit demselben Stamm subkutan geimpft, davon starb das eine nach 52 Tagen an fortgeschrittener, allgemeiner Tuberkulose und ebenso wies das andere, das nach 82 Tagen getötet wurde, eine generalisierte Tuberkulose auf.

In einer neuen Versuchsreihe wurden 9 Tiere nach der Impfung unter den oben erwähnten Kautelen am Leben gelassen, um festzustellen, ob es gelingt, von der Haut aus eine allgemeine Infektion herbeizuführen.

Das Versuchsergebnis war im einzelnen folgendes:

Meerschweinchen 68 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).

Anfangsgewicht: 13. VIII. 305 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 350 g; 5. IX. 285 g; 23. X. 425 g.
Getötet: 23. X nach 71 Tagen.
Sektion: In beiden Inguinalseiten je 2 bohnengroße, teilweise verkäste Drüsen; Iliacaldrüsen übererbsengroß; einige bis erbsengroße Mesenterialdrüsen und Netzknoten; in der Milz ein stecknadelkopfgroßer grau-gelblicher Knoten; übrige Organe o. B.
T.B.: + (Milzknoten und Drüsen).

Meerschweinchen 43 (rasiert und nach 3 Tagen eingerieben).

Anfangsgewicht: 28. VII. 385 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 365 g; 5. IX. 335 g; 10. X. 320 g.
Gestorben: 13. X. nach 77 Tagen.
Sektion: In der rechten Inguinalgegend eine bohnengroße, teilweise verkäste und eine derbe, harte, erbsengroße, in der linken Inguinalgegend eine kleinkirschengroße, größtenteils verkäste und eine bohnengroße derbe Drüse. Iliacaldrüsen vergrößert; im Mesenterium 2 pfefferkorngroße, derbe Drüsen; Lunge größtenteils pneumonisch infiltriert, 3—4 miliare graue Knötchen. Uebrige Organe o. B.
T.B.: + (in den Inguinaldrüsen; vereinzelte Bacillen in den Mesenterialdrüsen; in den Lungenknoten nichts zu finden).

Meerschweinchen 44 (rasiert und nach 3 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. VII. 315 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 375 g; 17. X. 425 g.
Getötet: 18. X. nach 82 Tagen.
Sektion: In beiden Leistenbeugen je 2 überbohnengroße, teilweise derbe, teilweise verkäste Drüsen; Milz wenig vergrößert, Follikel geschwellt, einige wenige miliare Knötchen; 2 vergrößerte derbe Mesenterialdrüsen; in der Lunge 10—12 miliare grau-glasige Knötchen.
T.B.: + (Drüsen und Lungenknötchen).

Meerschweinchen 45 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tag eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. VII. 450 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 480 g; 10. X. 455 g.
Gestorben: 13. X. nach 77 Tagen.
Sektion: Bis bohnengroße, größtenteils verkäste Inguinaldrüsen; Milz wenig vergrößert, einige Knötchen; 2—3 etwas vergrößerte derbe Mesenterialdrüsen; Lungen in den Unterlappen pneumonisch infiltriert, einige wenige miliare Knötchen: bis erbsengroße Bronchialdrüsen.
T.B.: + (Inguinal- und Mesenterialdrüsen, Milz).

Meerschweinchen 46 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 28. VII. 405 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 470 g; 7. X. 495 g.
Getötet: 17. X. nach 81 Tagen.
Sektion: Rechts eine überkirschgroße, links eine kirschgroße, größtenteils verkäste Inguinaldrüse, beiderseits noch kleinere Drüsen, Milz etwas vergrößert etwas geschwellte Follikel; eine bohnengroße derbe Mesenterialdrüse; ein weinbeerenkerngroßer grauer, glasiger Knoten in der Lunge.
T.B.: In den Originalpräparaten negativ; mit Antiforminbehandlung positiv in den Inguinal- und Mesenterialdrüsen.

Meerschweinchen 66 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 13. VIII. 525 g.
Spätere Gewichte: 29. VIII. 510 g; 5. IX. 405 g.
Gestorben: 18. IX. nach 36 Tagen.
Sektion: Inguinaldrüsen bis erbsengroß, derb. Eitrige Pleuritis, im Eiter Diplokokken.
T.B.: + (in den Inguinaldrüsen).

Meerschweinchen 67 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 13. VIII. 330 g.
Späteres Gewicht: 5. IX. 305 g.
Gestorben: 13. IX. nach 31 Tagen.
Sektion: Fibrinöse Peritonitis.
T.B.: —

Meerschweinchen 69 (rasiert und nach 2 Tagen bestrichen).
Anfangsgewicht: 13. VIII. 335 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 320 g.; 25. X. 395 g.
Getötet: 25. X. nach 73 Tagen.
Sektion: In beiden Inguinalseiten je eine überbohnengroße und eine erbsengroße, teils derbe, teils verkäste Drüse; 2 pfefferkorngroße Mesenterialdrüsen: in der Milz 4 hirsekorngroße graue Knoten. Uebrige Organe o. B.
T.B.: + (Drüsen, Milz).

Meerschweinchen 65 (epiliert und nach 2 Tagen bestrichen).
Anfangsgewicht: 13. VIII. 325 g.
Spätere Gewichte: 5. IX. 340 g; 25. X. 415 g.
Getötet: 25. X. nach 73 Tagen.
Sektion: Rechts eine überbohnengroße, teilweise verkäste und eine erbsengroße, links eine bohnengroße, teilweise verkäste Inguinaldrüse; verkäste Iliacal- und Mesenterialdrüsen. Uebrige Organe o. B.
T.B.: + (Inguinaldrüsen).

Von den zwei mit demselben Stamm wie Meerschweinchen 43—46 subkutan geimpften Kontrolltieren starb das eine nach 52 Tagen, das andere wurde nach 82 Tagen getötet. Beide zeigten eine fortgeschrittene allgemeine Tuberkulose.

Das gleiche ist der Fall bei den Kontrolltieren für Meerschweinchen 65—69, die nach 75 Tagen getötet wurden.

Epikrise.

Es ergibt sich, daß Bacillen vom Typus humanus, ebenso wie in den entsprechenden Versuchen mit Typus bovinus, vom 4. Tage an sicher in den regionären Drüsen anzutreffen sind. In dieser Versuchsreihe ergab aber auch schon die Verimpfung nach 1 Tage ein positives Resultat.

Die am Leben gelassenen Tiere zeigten sämtlich bis auf eins eine Tuberkulose der inneren Organe. Dieses eine nicht tuberkulöse Tier ging nach 31 Tagen, also einer zu kurzen Zeit, als daß man schon tuberkulöse Veränderungen hätte erwarten können, an einer sekundären Infektion zugrunde.

Lokale Hautveränderungen, makroskopischer oder mikroskopischer Art, traten nie auf.

Wie die Kontrolltiere zeigen, habe ich hierbei immer mit sehr virulenten Stämmen gearbeitet.

III. Versuche mit tuberkulösem Sputum.

A. Es wurden bei sonst gleicher Versuchsanordnung wie in den vorher mitgeteilten Versuchen 6 Tiere mit einem Sputum geimpft, das nur ganz vereinzelte Bacillen — in ca. 8—10 Gesichtsfeldern 1 Bacillus — enthielt.

Das Ergebnis war folgendes:

Meerschweinchen 74 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 1. IX. 310 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 425 g; 8. XI. 450 g.
Getötet: 8. XI. nach 68 Tagen.
Sektion: Fettes und gesundes Tier. Nirgends Zeichen tuberkulöser Veränderungen.
T.B.: —

Meerschweinchen 75 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 1. IX. 330 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 375 g; 11. XI. 450 g.
Getötet: 11. XI. nach 71 Tagen.
Sektion: Fettes und gesundes Tier. Nirgends Zeichen tuberkulöser Veränderungen.
T.B.: —

Meerschweinchen 72 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 1. IX. 335 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 470 g; 8. XI. 475 g.
Getötet: 8. XI. nach 68 Tagen.
Sektion: Fettes und gesundes Tier. Nirgends Zeichen tuberkulöser Veränderungen.
T.B. —

Meerschweinchen 73 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 1. IX. 320 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 460 g; 11. XI. 460 g.
Getötet: 11. XI. nach 68 Tagen.
Sektion: Fettes und gesundes Tier. Nirgends Zeichen tuberkulöser Veränderungen.
T.B. —

Meerschweinchen 76 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 1. IX. 320 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 370 g; 12. XI. 385 g.
Getötet: 12. XI. nach 72 Tagen.
Sektion: Rechts eine etwa $^1/_2$-erbsengroße, derbe Inguinaldrüse. Sonst fett und gesund und nirgends Zeichen tuberkulöser Veränderungen.
T.B.: — (trotz sehr sorgfältiger Untersuchung der vergrößerten Inguinaldrüse waren keine Bacillen darin zu finden).

Meerschweinchen 77 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 1. IX. 320 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 410 g; 12. XI. 455 g.
Getötet: 12. XI. nach 72 Tagen.
Sektion: Fettes und gesundes Tier. Nirgends Zeichen tuberkulöser Veränderungen.
T.B. —

Meerschweinchen 78 (Kontrolltier, intraperitoneal geimpft).
Anfangsgehalt: 1. IX. 305 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 420 g; 8. XI. 420 g.
Getötet: 8. XI. nach 68 Tagen.
Sektion: Milz wenig vergrößert, einige vergrößerte, derbe Mesenterialdrüsen; in der Lunge einige graue glasige Knötchen.
T.B.: + (in den Lungenknötchen waren nach langem Suchen in vielen Präparaten einige wenige Bacillen zu finden; in den Mesenterialdrüsen ließen sich erst mit der Antiforminmethode ganz vereinzelte Bacillen nachweisen).

Es ist in dieser Versuchsreihe die kutane Impfung völlig negativ ausgefallen, wobei ich es dahin gestellt lassen will, ob die vergrößerte Lymphdrüse von Tier 76 irgendwie mit der Impfung zusammenhängt.

Wie oben angegeben, handelt es sich um ein Sputum, das nur sehr wenig Bacillen enthielt, und offenbar auch nicht sehr vtrulente, wie aus dem Sektionsprotokoll des Kontrolltieres hervorgeht.

B. Es wurde dieselbe Versuchsreihe mit einem Sputum wiederholt, das sehr bacillenreich war (in jedem Gesichtsfeld durchschnittlich 5 bis 6 Bacillen). Das intraperitoneal geimpfte Kontrolltier starb nach 3 Tagen an einer eitrigen Petitonitis.

Das Ergebnis der Verimpfung war folgendes:

Meerschweinchen 79 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 16. IX. 400 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 540 g; 12. XI. 575 g.
Getötet: 12. XI. nach 57 Tagen.
Sektion: Links 2 bohnengroße, rechts eine bohnengroße, teilweise verkäste Inguinaldrüse; Milz geschwellte Follikel, 3 stecknadelkopfgroße Knötchen. Sonst o. B.
T.B.: + (Drüsen).

Meerschweinchen 80 (rasiert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 16. IX. 325 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 415 g; 12. XI. 435 g.
Getötet: 12. XI. nach 57 Tagen.
Sektion: Rechts 2 bohnengroße, eine erbsengroße, links eine bohnengroße und eine erbsengroße, größtenteils verkäste Inguinaldrüse; eine etwa erbsengroße derbe Mesenterialdrüse; Milz geschwellte Follikel, ein hirsekorngroßes, drei stecknadelkopfgroße Knötchen; in der Lunge 4 graue glasige Knötchen.
T.B.: + (Drüsen, Milz, Lunge).

Meerschweinchen 81 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 16. IX. 345 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 440 g; 13. XI. 505 g.
Getötet: 13. XI. nach 58 Tagen.
Sektion: In der rechten Leistenbeuge ein ca. kirschgroßes, teils derbes, teils verkästes Drüsenpaket, links eine etwa erbsengroße derbe Inguinaldrüse; Milz etwa um das Doppelte vergrößert, sehr geschwellte Follikel, ein reichlich hirsekorngroßer derber Knoten, konfluiert aus mehreren kleineren Knötchen. In der rechten Lunge etwa 5—6 stecknadelkopfgroße, graue glasige Knötchen; Bronchialdrüse etwas vergrößert, derb.
T.B.: + (Drüsen, Milz).

Meerschweinchen 82 (epiliert und nach 2 Tagen eingerieben).
Anfangsgewicht: 16. IX. 305 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 350 g; 13. XI. 405 g.

Getötet: 13. XI. nach 58 Tagen.
Sektion: Rechts eine bohnengroße, größtenteils verkäste, links eine erbsengroße, derbe Inguinaldrüse; Milz geschwellte Follikel. Sonst o. B.
T.B.: + (Drüsen).

Meerschweinchen 83 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 16. IX. 385 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 625 g (schwanger, am 10. XI. 2 Junge geboren); 13. XI. 510 g.
Getötet: 13. XI. nach 58 Tagen.
Sektion: Sehr hypertrophisches Milchdrüsengewebe; Uterus blutreich, vergrößert; links eine halberbsengroße derbe Inguinaldrüse. Sonst fett und gesund.
T.B. —

Meerschweinchen 84 (Haare abgeschnitten und nach 1 Tage eingerieben).
Anfangsgewicht: 16. IX. 310 g.
Spätere Gewichte: 1. XI. 375 g; 13. XI. 400 g.
Getötet: 13. XI. nach 58 Tagen.
Sektion: In der rechten Leistenbeuge ein etwa kirschgroßes, größtenteils verkästes Drüsenpaket, links eine über bohnengroße, teilweise verkäste Inguinaldrüse; rechts eine über erbsengroße, derbe Iliacaldrüse; Milz vergrößert, geschwellte Follikel, einige stecknadelkopfgroße Knötchen; Lunge mehrere miliare grau-glasige Knötchen.
T.B.: + (Inguinal- und Iliakaldrüsen, Milz).

Epikrise.

Von den 6 kutan geimpften Tieren werden 5 tuberkulös. Die Tuberkelbacillen lassen sich stets in den regionären Drüsen, teilweise in entfernteren Drüsen und in der Milz nachweisen.

Hautveränderungen traten niemals auf.

Zusammenfassung und Folgerungen.

Es ergibt sich, daß die Tuberkelbacillen imstande sind, die unverletzte Haut zu durchdringen, gleichgültig, ob die Haare durch Rasieren, Epilieren oder Schneiden entfernt wurden. Sie dringen auf dem Wege der Haarfollikel und Lymphspalten ein, befinden sich nach $7\frac{1}{2}$ Stunden schon im Unterhautzellgewebe, wo sie auch 24 Stunden nach der Impfung anzutreffen sind. Stets nach 4 Tagen (in einem Falle nach einem Tage) befinden sie sich in den regionären, den inguinalen Lymphdrüsen. Von hier scheinen sie zunächst die Iliacaldrüsen zu befallen, gehen von dort aus, sei es auf dem Lymph-, sei es auf dem Blutwege in die inneren Organe weiter, von denen zuerst neben den Mesenterial- und Netzdrüsen die Milz tuberkulöse Veränderungen aufweist, in denen sich fast stets die Bacillen nachweisen lassen. Verhältnismäßig früh zeigt sich die Lunge befallen. In mehreren Fällen zeigte auch die Leber tuberkulöse Veränderungen. Immer frei fand ich den Darmtraktus, die Nieren und den Genitalapparat.

Einige Worte seien mir darüber gestattet, daß verhältnismäßig früh, wenn auch nur in geringem Grade, die Lungen befallen werden, daß es aber nur selten gelingt, Bacillen darin nachzuweisen.

Obwohl die pathologisch-anatomischen Befunde bei meinen Versuchen mit absoluter Sicherheit ergeben, daß eine Infektion von der Haut aus zustande kommt, könnte man doch den Einwand erheben, daß es nebenher, trotz aller Kautelen zu einer Inhalationsinfektion gekommen ist. Doch sind die Veränderungen an den Lungen zu gering und die Bronchialdrüsen nicht befallen oder nur wenig vergrößert, während bei einer primären Inhalationstuberkulose die Lungen die ausgedehntesten Veränderungen aufweisen und zuerst die Bronchialdrüsen schwer erkranken.

Meine Befunde sprechen dafür, daß die Lungen nicht primär, sondern ebenfalls von den zuerst erkrankten regionären Drüsen aus befallen wurden, vielleicht nachdem die Bacillen in die Blutbahn getreten sind. Denn die Zahl der in der Lunge vorhandenen Bacillen ist sehr gering, und es werden, wie Oettinger (79) gefunden hat, in der Blutbahn kreisende Bakterien in der Lunge in viel geringerem Maße als in anderen Organen, z. B. in der Milz, abgelagert. Andererseits ist es nicht wunderbar, daß selbst bei Vorhandensein sehr weniger Bacillen in der Lunge bereits ausgesprochene und charakteristische Veränderungen auftreten. Ist doch von verschiedenen Seiten, z. B. von Borrel (26) und Alexander (3) nachgewiesen, daß die Lungen bei Infektion von der Blutbahn aus häufig allein oder vorwiegend erkranken, was auf einer erhöhten Disposition des Lungengewebes beruhen soll, auch auf die Invasion weniger Bacillen mit typischen Veränderungen zu reagieren.

Die kutane Infektion mißlingt, wenn es sich um einen wenig virulenten Stamm (vgl. Bovinus-Versuche) oder um nur wenige Bacillen (vgl. den ersten Sputumversuch) handelt. [Aehnlich sind die Resultate von Courmont und Lesieur (33—35), bei denen die Impfungen mit Reinkulturen so gut wie immer positiv ausfielen, wenn es sich um einen genügend virulenten Stamm handelte, die Impfungen mit tuberkulösem Sputum, dessen Bacillengehalt ja sehr wechselnd ist, inkonstant waren und die Impfungen mit tuberkulösen Organen, die wohl meist nur wenig Bacillen enthielten, öfter versagten.]

Zwischen der Infektion mit menschlichen Tuberkelbacillen und Perlsuchtbacillen scheint kein Unterschied zu bestehen. Das anscheinend verschiedene Ergebnis, daß bei Impfung mit Perlsuchtbacillen weniger oft ein positiver Ausfall eintrat, ist aus schon oben näher ausgeführten Gründen — geringe Virulenz der Bovinus-Stämme, vorzeitiger Tod der Tiere an sekundären Infektionen — zu erklären. Vergleicht man die Meerscheinchen 16, 17 und 19, die mit virulenten Perlsuchtbacillen eingerieben wurden und nicht vorzeitig starben, mit den mit Humanusstämmen geimpften Tieren, so sieht man, daß unter gleichen Verhältnissen die Resultate der Verimpfung gleich sind.

Die Haut zeigte niemals irgendwelche mikroskopische Veränderungen. Auch die öfter — auf Serienschitten — ausgeführte mikroskopische Untersuchung der Haut nach dem Tode der Tiere ergab keinerlei Veränderungen.

Es scheint die Haut also gegenüber der tuberkulösen Infektion eine große Resistenz zu besitzen. Das stimmt ja auch mit allen klinischen Erfahrungen beim Menschen überein. Während entsprechend der überaus verbreiteten Empfänglichkeit des Menschen gegenüber der Tuberkulose bei über der Hälfte aller Leichen, nach einigen Statistiken bei über 90 Proz. in den inneren Organen tuberkulöse Veränderungen gefunden werden, muß man die Hauttuberkulose, gleichgültig, in welcher Form, als eine im allgemeinen seltene Erkrankung bezeichnen. So fanden Joseph und Trautmann (50) unter 26294 Hautkranken z. B. von Tuberculosis cutis verrucosa nur 47 Fälle, Lassar (62) unter 108000 Patienten nur 34 Fälle, Schwimmer (97) unter 8889 Fällen 10mal Tuberculosis cutis verrucosa.

Sehr oft kann man Fälle vorgeschrittenster Tuberkulose beobachten, bei denen fast sämtliche inneren Organe befallen sind und bei denen die Haut doch völlig frei von jeder tuberkulösen Infektion ist.

Es sei mir gestattet, hier noch auf einen Punkt näher einzugehen, der wohl gerade durch Versuche der vorstehenden Art leicht geklärt werden kann. Viele dunkle, zuerst anscheinend unlösbare Fragen auf dem Gebiete der Tuberkulose sind im Laufe der Jahre endgültig beantwortet worden — doch noch immer will der Streit nicht ruhen um Baumgartens Dogma (17—20): „Nirgends können Tuberkelbacillen in den Körper eindringen, ohne an der Eintrittsstelle tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen". Oft wurde der Satz bestätigt [z. B. von Tangl (103)] und noch öfter angegriffen [z. B. von Uffenheimer (104), Pawlowsky (81), Vallée (107), Schlossmann und Engel (95), Calmette und Guérin (27), v. Behring (22), Westenhoeffer (113), de Haan (49), Arloing (4), Dobroklonski (39)]. Am einfachsten scheint die Frage beantwortet werden zu können durch kutane Impfung mit Tuberkelbacillen, da man ja hier in jedem Augenblick den Verlauf des Prozesses beobachten kann. Doch gerade hier sind die Versuchsergebnisse und dementsprechend die Meinungen der Autoren am widersprechendsten. Während die meisten Baumgartens Satz bestätigt finden, d. h. eine lokale tuberkulöse Affektion an der Impfstelle, finden einige, wie Lewandowsky (65), Courmont und Lesieur (33), Manfredi und Frisco (72—74a) usw., bald Veränderungen, bald keine, und andere Forscher wieder, wie Babes (9, 10) und Fraenkel (43, 44), niemals Veränderungen. Jeder bildet sich nun nach dem Ausfall seiner Versuche die Meinung für oder gegen Baumgarten. Es ist wohl aber von vornherein klar, daß ein verschiedener Ausfall einer Impfung mit gleichem Material seine Ursache nur in verschiedener Versuchsanordnung haben kann. Erwähnenswert ist hierbei die Bemerkung von Lewandowsky (65), der experimentelle Hauttuberkulose erzeugen wollte, daß er die Einreibung in die rasierte, normale, sowie in die ganz oberflächlich gereizte Haut bald aufgegeben habe, da sie nicht immer positive Resultate lieferte, und daß er dann immer die Tuberkelbacillen in Skarifikationswunden der rasierten Haut einimpfte.

Hierin liegt meiner Meinung nach der Grund für die einander widersprechenden Ergebnisse hinsichtlich einer lokalen Affektion: Wenn die Eintrittsstelle des tuberkulösen Virus intakt ist, so dringt dieses hindurch, ohne Spuren zu hinterlassen; ist die Eintrittsstelle lädiert, so hinterlassen dort die Tuberkelbacillen tuberkulöse Veränderungen. Es handelt sich dann einfach um eine durch Bakterien, in diesem Falle die Tuberkelbacillen, hervorgerufene Störung der prima intentio einer Wundheilung. Die in eine Wunde gelangten pathogenen Bakterien können sich zunächst dort vermehren, und der „örtliche Effekt dieser Vermehrung ist in erster Linie von den Eigenschaften der Bakterienart abhängig, zum Teil kommt auch die Eigenschaft dieses Gewebes in Betracht" [vgl. Ziegler (119)]. So ruft z. B. der Diphtheriebacillus, in Wunden gebracht, die für ihn charakteristischen Veränderungen, diphtherische Membranbildung, hervor. Die Infektion einer Wunde mit Tuberkelbacillen ruft ganz entsprechend tuberkulöse Veränderungen hervor.

Wenn man die Literaturangaben über kutane Impfungen mit Tuberkelbacillen betrachtet, wird man finden, daß stets nur dann lokale Veränderungen auftraten, wenn die Einreibung in absichtlich verletzte (z. B. skarifizierte) Haut vorgenommen wurde oder in solche Haut, bei der man kleine Verletzungen nicht mit Sicherheit ausschließen kann, z. B. in frisch rasierte Haut; andererseits wurde bei wirklich intakter Haut

(epilierte oder längere Zeit vor der Impfung rasierte oder geschorene) niemals eine Hautaffektion wahrgenommen.

Ja, ich glaube, man darf den von mir aufgestellten Satz auch umkehren und annehmen, daß die Haut intakt war, wenn keine lokalen Veränderungen auftraten. Meine negativen Ergebnisse hinsichtlich lokaler Veränderungen können so meines Erachtens wohl auch als eine Bestätigung dafür angesehen werden, daß ich die Einreibungen in unverletzte Haut vorgenommen habe.

Wie Cornet (29), Fritsche (45), Courmont und Lesieur (33—35), Lewandowsky (64) und Fraenkel (43, 44) habe auch ich gefunden, daß die Infektion von der Haut und den regionären Drüsen aus nur zögernd fortschreitet und daß die Infektion als ziemlich gutartig zu bezeichnen ist. So hat z. B. ein Tier, das nach 167 Tagen getötet wurde (Meerschweinchen 16), in dieser Zeit kaum an Gewicht verloren, machte keinen kranken Eindruck und zeigte bei der Sektion nur geringe tuberkulöse Veränderungen.

Dieses Bild ergab sich stets. Während die subkutan und intraperitoneal geimpften Kontrolltiere nach kurzer Zeit an sehr vorgeschrittener Tuberkulose zugrunde gingen, oder wenn sie getötet wurden, in fast allen Organen tuberkulöse Veränderungen aufwiesen, stets abmagerten und einen kranken Eindruck machten, waren die kutan geimpften Tiere niemals krank, sondern sahen immer sehr munter aus, nahmen, manchmal beträchtlich, an Gewicht zu und zeigten oft nur tuberkulöse Veränderungen der regionären Drüsen. Und auch hier waren die Affektionen bereits im regressiven Zustand, in Verkäsung begriffen. Ich halte es für sehr wahrscheinlich, daß wenigstens bei einem Teil der Tiere die Infektion nicht letal endet, sondern zur Ausheilung kommen kann.

Das stimmt auch mit den klinischen Befunden bei Hauttuberkulose überein. Nur sehr selten kommt es beim Menschen von der Haut aus zu einer allgemeinen Verbreitung der Tuberkulose. Oft werden aber die nächst gelegenen Lymphdrüsen befallen, die anschwellen und verkäsen.

So handelt es sich bei der Hauttuberkulose fast immer um eine sehr gutartige Erkrankung, z. B. können die sogenannten Leichentuberkel auf einfache Aetzung oder auch spontan, ohne zu rezidivieren, ausheilen. Und bei den anderen Formen der Hauttuberkulose, z. B. dem Lupus, wachsen die Bacillen nur sehr spärlich, so daß es nur selten und mit großen Schwierigkeiten gelingt, die Bacillen in der Haut aufzufinden.

Jahrzehntelang breitet sich die Hauttuberkulose nur unmerklich aus und scheint zeitweise völlig still zu stehen. So berichtet z. B. v. Petersen (83) von einem Patienten, der seit 47 Jahren an Lupus leidet, ohne daß irgendeine tuberkulöse Erkrankung innerer Organe festzustellen wäre.

Manche Autoren, wie Baumgarten (15), meinen, daß die Tuberkelbacillen in der Haut nicht die zu üppigem Wachstum erforderliche Temperatur finden, andere, wie Cornet (29), daß vielleicht auch der nötige Sauerstoff nicht vorhanden ist, und wollen so die auffallende Resistenz der Haut gegenüber den Tuberkelbacillen erklären. Ich glaube kaum, daß das die Gründe, wenigstens nicht die einzigen sind. Es liegen wohl tiefere innere Ursachen zugrunde, die man heute wohl noch nicht ganz übersehen kann. Vielleicht werden spätere Untersuchungen, im Sinne der Immunitätslehre, mehr Licht in diese interessanten, aber komplizierten Fragen bringen.

Zum Teil liegt der Grund für die Gutartigkeit der von einer kutanen Infektion her entstandenen Drüsenerkrankung wohl in der geringen Zahl der Keime, die die Haut durchtreten läßt.

Vielleicht kommt auch noch das Vermögen der Lymphdrüsen dazu, die Virulenz pathogener Bakterien abzuschwächen, was schon Phisalix (85) bei Milzbrandbacillen beobachtete, Besançon und Labbé (23), allerdings ohne es zu beweisen, behaupteten, und was zuerst Manfredi (71) durch schöne Experimente außer für eine Anzahl anderer Bakterien auch für Tuberkelbacillen nachwies. Er impfte ein Tier mit einem virulenten Stamme, entnahm von diesem Tiere die Milz und Lymphdrüsen und verimpfte sie weiter, und so ferner. Schon von dem ersten Durchgange an sterben die mit Milzsubstanz geimpften Tiere schneller als die mit Drüsensubstanz geimpften, und nach dem dritten Durchgange bleiben die letzteren am Leben, während die ersteren nach kürzerer oder längerer Zeit an ausgebreiteter Tuberkulose sterben. Bei wenig empfänglichen Tieren (Hund) kann sich die äußerste Abschwächung schon in den Lymphdrüsen eines einzigen Tieres vollziehen. Zu erwähnen ist dabei, daß nach vergleichenden mikroskopischen Untersuchungen der aus den Organen hergestellten Emulsionen nicht die Zahl der eingeimpften Bakterien, da sie keine bedeutenden Unterschiede zeigten, zu einer Fehlerquelle führen konnte.

Die bewegenden Kräfte, durch die die Bacillen in die Haut gelangen, sind wohl einfach, wie auch Babes annimmt, der mechanische Druck beim Einreiben. Dafür spricht auch der mikroskopische Befund, den ich in Fig. 1 gezeichnet habe, daß sich in Vertiefungen der Epidermis die Bacillen in größerer Zahl ansammeln. Doch auch eine so geringe Kraft, wie sie beim einfachen Bestreichen (Meerschweinchen 59, 60, 65 und 69) ausgeübt wird, genügt, um die Bacillen in die Haut zu bringen, wo sich dann wohl der Lymphstrom der eingedrungenen Bacillen bemächtigt und sie weitertransportiert. Vielleicht liegt hier ein ähnlicher Vorgang vor, wie bei dem Verschleppen eingeatmeter Kohlepartikelchen von der intakten Schleimhaut der Lunge aus in die regionären Bronchialdrüsen.

Kommt die beim Tier vorhandene Möglichkeit einer tuberkulösen Infektion von der unverletzten Haut aus auch für den Menschen in Betracht? Ich glaube, daß viele klinische Beobachtungen und Erfahrungen dafür sprechen. So ist ja heute für uns die bei Kindern beobachtete Drüsenaffektion, die als Skrofulose bezeichnet wird, in den meisten Fällen nicht mehr wie früher der Ausdruck einer sich in den Drüsen dokumentierenden Konstitutionsanomalie, sondern das sichtbare Zeichen einer Infektion mit Tuberkelbacillen. Das Verständnis für die Entstehung solcher isolierter Drüsentuberkulose, die fast stets ohne sonstige tuberkulöse Erkrankungen in der Haut oder den inneren Organen auftritt, ist sehr einfach, wenn man auch für den Menschen annimmt, daß die Bacillen imstande sind, die unverletzte Haut zu durchdringen, ohne an der Eintrittsstelle Veränderungen zu hinterlassen.

Es spielt ja auch die Lymphdrüsentuberkulose besonders für das Kindesalter eine große Rolle, während ihre Bedeutung für das spätere Alter wesentlich zurücktritt.

Das hängt vielleicht damit zusammen, daß die zarte Haut der Kinder die Tuberkelbacillen viel leichter durchtreten läßt, als die dickere Epidermis bei Erwachsenen. Beobachtet man ja gerade bei skrofulösen

Kindern, worauf unter anderen auch v. Strümpell (101) hinweist, sehr oft eine auffallend zarte weiße Haut, den sogenannten „erethischen Habitus".

Ferner kommt die Gewohnheit der Kinder dazu, auf dem Boden herumzuspielen, wo sie, besonders wenn es sich um Kinder tuberkulöser Eltern handelt, viel Gelegenheit haben, sich mit tuberkulösem Material zu beschmutzen.

Wenn meine Versuche auch ergeben haben, daß eine Infektion mit Tuberkelbacillen von der unverletzten Haut aus stattfinden kann, so ist doch nicht zu verkennen, daß die Haut dem Eindringen der Bacillen einen großen Widerstand entgegensetzt und daß es erst beim Andringen großer Mengen von Bacillen einigen wenigen gelingt, die Haut zu passieren, in die nächstgelegenen Drüsen zu gelangen und unter Umständen nach längerer Zeit ein in der Regel sehr benignes Krankheitsbild zu erzeugen. Trotzdem darf man nicht vergessen, daß ein Mensch mit solchen Drüsenerkrankungen gefährliche Keime in sich trägt, die jeden Augenblick in ein lebenswichtiges Organ oder selbst zu allgemeiner Verbreitung gelangen können. Es liegen ja Beobachtungen vor, daß auch von der Skrofulose der Kinder aus eine innere Organtuberkulose entstehen kann.

Wie denn die vorliegenden Untersuchungen zum Verständnis der Entstehung einer Drüsentuberkulose beitragen, so ergibt sich aus ihnen auch die Möglichkeit der Prophylaxe einer solchen Infektion: Nicht nur, wie schon oft verlangt wurde, Hautwunden, sondern ebenso auch die unverletzte Haut sind vor Berührungen mit tuberkulösem Material zu schützen. Und gar mannigfach ist die Art, wie im täglichen Leben eine solche Infektion zustande kommen kann: Bei Wäscherinnen, die Taschentücher mit tuberkulösem Sputum waschen; bei Fleischern, die tuberkulöse Tiere schlachten; bei Mägden, die euterkranke Kühe melken; bei Operationen; bei Sektionen usw. usw.

Kurz, als Haupterfordernis einer Prophylaxe ergibt sich: Strengste Sauberkeit in jeder Beziehung.

So wird es gelingen, die Tuberkulose auch auf diesem Invasionswege erfolgreich zu bekämpfen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Geheimrat Pfeiffer für die gütige Anregung und das wohlwollende Interesse an der vorliegenden Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Albrecht u. Ghon, Ueber die Beulenpest in Bombay im Jahre 1897. Wien 1898.
2) — — Ueber die Beulenpest in Bombay. (S.-A. a. d. Denkschr. d. mathem.-naturw. Kl. d. Kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien. Bd. 66. 1900.)
3) Alexander, Joh., Das Verhalten des Kaninchens gegenüber den verschiedenen Infektionswegen bei Tuberkulose etc. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 60.)
4) Arloing, Sur l'infection tuberculeuse du chien par les voies digestives. (Compt. rend. de la soc. de biol. T. 55. 1903. p. 480.)
5) Armanni, Sulla specificità e virulenza delle sostanze caseose e tuberculose. Ricerche sperimentale. (Movim. medico-chirurg. A. IV. 1872. 10 nov.)
6) Babes, Compt. rend. de la soc. de biol. Paris 1883.
7) — Académie de méd. Paris 1889.
8) — Observations sur la morve. (Archiv. de méd. expér. et d'anat. path. 1891. No. 5.)

9) — Ueber das Eindringen der Tuberkelbacillen durch die Haut. (Verhandl. d. Naturf.-Vers. zu Breslau v. 20. Sept. 1907. p. 554.)
10) — Pénétration du bacille tuberculeux par la peau intacte. (Presse méd. 1907. No. 48.)
11) Baermann u. Halberstädter, Experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. (Berlin. klin. Wochenschr. 1906. p. 199.)
12) Baginsky, Dtsche med. Wochenschr. 1883. p. 438.
13) Bandi e Stagnitta-Balistreri, Sulla trasmissione della peste bubbonica per le vie digerenti. (Ann. d'Ig. sperim. Vol. 8. 1898. p. 291.)
14) — — Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 261.
15) Baumgarten v., Jahresber. f. pathog. Mikroorg. 1886. p. 241. Anm. 332.)
16) — Lehrb. d. pathol. Mykol. 1890. p. 610 ff.
17) — Ueber das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. (Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Ges. 1905.)
18) — Ueber das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. (Berlin. klin. Wochenschr. 1905. p. 1329.)
19) — Experimente über hämatogene Lymphdrüsentuberkulose. (Ibid. 1906. No. 41.)
20) — Die Histogenese des tuberkulösen Prozesses. (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 9. No. 10.)
21) Becker, Dtsche med. Wochenschr. 1883. No. 96.
22) Behring v., Tuberkulosebekämpfung. (Vortr., gehalten a. d 75. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte. 1903. p. 27.)
23) Besançon et Labbé, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. T. 10. 1898. No. 2 u. 3.
24) Bockhart, Aetiologie des Impetigo, des Furunkels und der Sycosis. (Monatsh. f. prakt. Dermat. 1887. No. 10.)
25) Bollinger, Zur Aetiologie der Tuberkulose. München (Rieger) 1883.
26) Borrel, Tuberculose pulmonaire expérimentale. (Ann. de l'Instit. Pasteur. 1893.)
27) Calmette et Guérin, Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. (Ann. de l'Instit. Pasteur. T. 19. 1905.)
28) Colin, Académie de méd. Séance du 10 juin. 1873.
29) Cornet, Die Tuberkulose. 2. Aufl. Wien 1907. p. 132 ff. u. p. 203 ff.
30) Cornil, Sur la pénétration des bacilles de la morve à travers la peau intacte. (Sem. méd. 1890. No. 22.)
31) — u. Nocard, Acad. de méd. Paris. Mai 1890.
32) Courmont et André, Sur la tuberculose cutanée (cobayes, lapins) par passage des bacilles tuberculeux à travers la peau. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1907. II. p. 16.)
33) — et Lesieur, Passage du bacille tuberculeux à travers la peau chez le cobaye, le veau, le lapine. (Journ. de physiol. et pathol. génér. T. 10. 1907. p. 999.)
34) — — Compt. rend. de la soc. de biol. 1907. I. p. 1143.
35) — — Aetiologie der transkutanen Tuberkulose. (Med. Klin. 1907. p. 1429.)
36) Cozzolino, La tubercolosi sperimentale da inoculazione endermica nei conigli. (Ann. d'Ig. sperim. Vol. 5. Fasc. 1. Roma 1895.)
37) Deutsche Pestkommission, Mitteil. der, aus Bombay. (Dtsche med. Wochenschrift. Sonderbeil. z. No. 17. 1897.)
38) — Weitere Mitteil. (Ibid. 1897. p. 301, 501, 516.)
39) Dobroklonski, De la pénétration des bacilles tuberculeux à travers la muqueuse intestinale et du développement de la tuberculose expérimentale. (Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1890. No. 2.)
40) Escherich, Staphylokokken in Hautabscessen von Säuglingen. (München. med. Wochenschr. 1886. No 51/52.)
41) Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 57.)
42) Flügge, Grundriß der Hygiene. 6. Aufl. Leipzig 1908. p. 661.
43) Fraenkel, C., Ueber die Wirkung der Tuberkelbacillen von der unverletzten Haut aus. (Hyg. Rundsch. 1907. p. 903.)
44) — Idem. (Ibid. 1910. No. 15.)
45) Fritsche, Versuche über Infektion durch kutane Impfung bei Tieren. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt. Bd. 18. 1902. p. 453.)
46) Garrè, Zur Aetiologie der akuten eitrigen Entzündung. (Fortschr. d. Med. Bd. 3. 1885. p. 165.)
47) Gongerot et Laroche, Reproduction expérimentale des tuberculides humaines. (Compt. rend. de la soc. de biol. 1907. 14. Dez. p. 637.)
48) — — Arch. de méd. expér. 1908. p. 581.
49) Haan, de, Experimentelle Tuberkulose. (Virchows Arch. Bd. 174. Heft 1.)
50) Joseph u. Trautmann, Ueber Tuberculosis verrucosa cutis. (Dtsche med. Wochenschr. 1902. p. 200.)

51) Klingmüller u. Halberstädter, Ueber die bakterizide Wirkung des Lichtes bei der Finsenbehandlung. (Dtsche med. Wochenschr. 1905. p. 539.)
52) Koch, Gaffky u. Löffler, Studien über die künstliche Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfektion durch Fütterung. (Mitt. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 2. 1884. p. 147.)
53) Koch, Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. (Dtsche med. Wochenschr. 1891. p. 101.)
54) Kochmann, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 5. 1873.
55) Kolle, Bericht über die Tätigkeit in der zu Studien über Pest eingerichteten Station des Instituts für Infektionskrankheiten 1899. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 397.)
56) Kondorski, Ein Fall von Milzbrandinfektion durch die unverletzte Haut. (Wratsch. 1891. No. 31; Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 761).
57) Kossel u. Overbeck, Bakteriologische Untersuchungen über Pest. (Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 18. 1902. p. 114.)
58) Kraus, Ueber experimentelle Erzeugung von Hauttuberkulose bei Affen. (Wien. klin. Wochenschr. 1905. p. 1366.)
59) Kraus u. Kren, Ueber experimentelle Erzeugung von Hauttuberkulose bei Affen. (Wien. klin. Wochenschr. 1905. p. 1131.)
60) Kraus u. Gross, Ueber experimentelle Hauttuberkulose bei Affen. (Wien. klin. Wochenschr. 1907. p. 795.)
61) — — Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 47. 1908. p. 298.
62) Lassar, Tuberculosis verrucosa cutis. (München. med. Wochenschr. 1901. p. 2122.)
63) Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 12. Aufl. Leipzig 1908. p. 391.
64) Lewandowsky, IX. Kongr. d. dtsch. dermat. Ges. Bern 1906.
65) — Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. (Arch. f. Dermat. u. Syphil. Bd. 98. 1910. p. 335.)
66) Longart, Ueber Folliculitis abscedens infantum. (Arch. f. Kinderheilk. Bd. 8. 1887. Heft 5.)
67) Lübbert, Der Staphylococcus pyogenes aureus. Würzburg 1886.
68) Lustig u. Galeotti, Versuche mit Pestschutzimpfungen bei Tieren. (Dtsche med. Wochenschr. 1897. p. 227.)
69) — — Schutzimpfung gegen Beulenpest. (Ibid. p. 289.)
70) Machnoff, Russkaja Medic. 1889. No. 39; Ref. Centralbl. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 441.
71) Manfredi, Ueber die Bedeutung des Lymphgangliensystems für die moderne Lehre von der Infektion und der Immunität. (Virchows Arch. Bd. 155. 1899. p. 335.)
72) Manfredi e Frisco, Lavori del Istit. d'Ig. di Palermo. Vol. 5. 1899—1901.
73) — — Atti d. R. accad. di scienc. med. di Palermo 1901.
74) — — Il Policlinico. Sez. chir. 1902.
74a) — — Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Rolle der Lymphdrüsen als Schutzmittel gegen Tuberkulose. Autoref. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 32. 1903. p. 295.)
75) Merkel, Der Tuberkelbacillennachweis mittels Antiformin und seine Verwendung für die histologische Diagnose der Tuberkulose. (München. med. Wochenschr. 1910. p. 680.)
76) Meyer, J., Ueber experimentelle Hauttuberkulose. (Berlin. klin. Wochenschr. 1903. p. 1038.)
77) Nagelschmidt, Zur Theorie der Lupusheilung durch Licht. (Arch. f. Dermat. Bd. 63. 1902. p. 335.)
78) Nouri, Absorption du bacille tuberculeux par la peau fraîchement rasée. (Compt. rend. de la soc. de biol. T. 2. 1905. p. 308.)
79) Oettinger, Die Disposition der Lunge zur Erkrankung an Tuberkulose. (Zeitschrift f. Hyg. Bd. 60. 1908. p. 557.)
80) Passet, Fortschr. d. Med. Bd. 3. 1885. No. 2 u. 3.
81) Pawlowsky, Zur Frage über die Infektion des Organismus mit der allgemeinen Tuberkulose der Lungen aus dem Unterhautgewebe, aus dem Blute und hauptsächlich aus dem Darmkanale. (Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 12. 1908. p. 31.)
82) Perez, Parasitissimo microbico latente nei gangli linfatici normali. (Ann. d'Ig. sper. Vol. 7. 1897. p. 175.) — I gangli nelle infezioni. (Ibid. Vol. 8. 1898. Fasc. 1.)
83) Petersen, v., Die tuberkulöse Erkrankung der Haut und ihre Beziehungen zu den inneren Organen. (Berlin. klin. Wochenschr. 1902. p. 352.)
84) Pfeiffer, R. u. Friedberger, Vergleichende Untersuchungen über die Bedeutung der Atmungsorgane und des Verdauungstraktus für die Tuberkuloseinfektion. (Dtsche med. Wochenschr. 1907. p. 1577.)

85) Phisalix, Nouvelles recherches sur la maladie charbonneuse. (Arch. de méd. expér. T. 13. 1891.)
86) Preyss, Ueber den Einfluß der Verdünnung und der künstlich erzeugten Disposition auf die Wirkung des inhalierten tuberkulösen Giftes. (München. med. Wochenschr. Bd. 38. 1891. No. 24 u. 25.)
87) Reichenbach, Experimentelle Untersuchungen über die Eintrittswege des Tuberkelbacillus. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 60. 1908. p. 446.)
88) Reichenbach u. Bock, Versuche über die Durchgängigkeit des Darmes für Tuberkelbacillen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 60. 1908. p. 541.)
89) Ribbert, Ueber einen bei Kaninchen gefundenen pathogenen Spaltpilz. (Dtsche med. Wochenschr. Bd. 13. 1887. No. 8.)
90) Rosenbach, Centralbl. f. Chirurg. 1884. No. 5.
91) — Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884.
92) Roth, Ueber das Verhalten der Schleimhäute und der äußeren Haut in bezug auf ihre Durchlässigkeit für Bakterien. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 151.)
93) Sata, Ueber Fütterungspest und das Verhalten der Pestbacillen im tierischen Körper nach dem Tode des Organismus. (Arch. f. Hyg. Bd. 39. 1900. p. 1.)
94) Schimmelbusch, Ueber die Ursachen der Furunkel. (Arch. f. Ohrenheilk. Bd. 27. 1889. p. 252.)
95) Schlossmann u. Engel, Zur Frage der Entstehung der Lungentuberkulose. (Dtsche med. Wochenschr. 1906. No. 27.)
96) Schmidt, Benno, Arb. a. d. chirurg. Universit.-Polikl. zu Leipzig. 1888. p. 49.)
97) Schwimmer, Ueber primäre Hauttuberkulose. (Wien. med. Wochenschr. 1898. p. 1721, 1756, 1819.)
98) Selter, Bakterien im gesunden Körpergewebe und deren Eintrittspforten. (Zeitschrift f. Hyg. Bd. 54. 1906. p. 363.)
99) Simoncini, Contributo allo studio della reazione delle ghiandole linfatiche nelle infezione acute e croniche. (Ann. d'Ig. sper. Vol. 13. p. 184.)
100) Straus, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
101) Strümpell, v., Lehrb. d. spez. Path. u. Therap. d. inn. Krankh. 16. Aufl. Bd. 2. Leipzig 1907.
102) Takeya u. Dold, Untersuchungen über die Durchgängigkeit der Haut und Schleimhaut für Tuberkelbacillen. (Arb. a. d. Geb. d. path. Anat. u. Bakt. a. d. path.-anat. Instit. Tübingen. Bd. 6. 1908. p. 710.)
103) Tangl, Ueber das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. (Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 1. 1890. p. 794.)
104) Uffenheimer, Ueber das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. (Berlin. klin. Wochenschr. 1906. No. 14.)
105) Ullmann, Fundorte der Staphylokokken. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 55.)
106) Unna, Die Einwanderung der Staphylokokken in die menschliche Haut. (Dtsche Medizinal-Ztg. 1896. p. 573 u. 583.)
107) Vallée, De la genèse des lésions pulmonaires dans la tuberculose. (Ann. de l'Instit. Past. 1905. p. 619.)
108) Vidal, Ann. de derm. 1889. p. 576.
109) Villemin, Cause et nature de la tuberculose. (Bull. de l'acad. de méd. Séance du 5 décembre 1865.)
110) — Ibid. Séance du 30 octobre 1866.
111) Wasmuth, Ueber die Durchgängigkeit der Haut für Mikroben. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 824 u. 846.)
112) Weichselbaum, Albrecht u. Ghon, Ueber Pest. (Wien. klin. Wochenschr. 1899. No. 50.)
113) Westenhoeffer, Ueber die Wege der tuberkulösen Infektion im kindlichen Körper. (Berlin. klin. Wochenschr. 1904. p. 153.)
114) Wilm, Ueber die Pestepidemie in Hongkong im Jahre 1896. (Hyg. Rundsch. Bd. 7. 1897. p. 217 u. 285.)
115) — Report on the epidemy of bubonic plague at Hongkong in the year 1896. (Ind. med. Gaz. 1897. p. 167, 256.)
116) — Report on plague. (Ibid. Vol. 32. 1897. p. 137.)
117) Wyssokowitz et Zabolotny, Recherches sur la peste bubonique. (Ann. de l'Instit. Past. T. 11. p. 663.)
118) Yersin, La peste bubonique à Hongkong. (Ann. de l'Instit. Past. 1894. p. 662.)
119) Ziegler, Allgemeine Pathologie. 11. Aufl. Jena 1905.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3976

Lebenslauf.

Ich, Harry Koenigsfeld, wurde am 21. Juni 1887 zu Gleiwitz als Sohn des Kaufmanns Bernhard Koenigsfeld geboren, bin evangelischer Konfession, preußischer Staatsangehörigkeit. Ich besuchte das Kgl. König-Wilhelms-Gymnasium zu Breslau, das ich Ostern 1906 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Sodann studierte ich 10 Semester Medizin an den Universitäten zu Breslau und München. Am 25. Juni 1908 bestand ich zu Breslau die ärztliche Vorprüfung, am 11. Mai 1911 das Staatsexamen und am 24. Mai 1911 das mündliche Doktorexamen.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren Dozenten:

v. Angerer, Bonhoeffer, Drescher, Filehne, L. Fraenkel, Hannes, Hasse, Hinsberg, Hönigswald, Hürthle, Klaatsch, Kraepelin, Kramer, Kühnemann, Kükenthal, Küstner, Küttner, Ladenburg, Lenz, Lesser, Lindemann, Ludloff, Lummer, May, Minkowski, Fr. v. Müller, A. Neisser, Neumayer, Pauly, R. Pfeiffer, v. Pirquet, Ponfick, Riehl †, Röhmann, Rosen, H. Sachs, Schaeffer, Schloesser, R. Stern †, Strecker, Triepel, Uhthoff, v. Wenckstern, Wetzel, Winkler, Ziegler.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3976